

Aus der II. Medizinischen Klinik
der Medizinischen Fakultät Mannheim
(Direktor: Prof. Dr. med. Matthias Ebert)

**Untersuchung von genetischen Polymorphismen in den Promotor-
regionen des Katalase- und Mangansuperoxiddismutase-Gens bei
Patienten mit chronischer Pankreatitis**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades
der
Medizinischen Fakultät Mannheim
der Ruprecht-Karls-Universität
zu
Heidelberg

vorgelegt
von Heike Unterschütz
aus
Lahr
2018

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd
Referent: PD Dr. med. Roland Pfützer

I. INHALTSVERZEICHNIS

II. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	5
III. ABBILDUNGSVERZEICHNIS	6
IV. TABELLENVERZEICHNIS	9
1. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG	10
1.1. Definition der chronischen Pankreatitis	10
1.2. Epidemiologie	10
1.2.1. Symptomatik und Komplikationen	11
1.3. Ätiologie	11
1.3.1. Alkohol	12
1.3.2. Rauchen	14
1.3.3. Genetische Prädisposition	16
1.3.4. Chronisches Nierenversagen	21
1.3.5. Weitere Ursachen	21
1.4. Pathogenese	22
1.4.1. Pathogenetische Konzepte	22
1.4.2. Oxidativer Stress und Pankreatitis	23
1.5. Fragestellung und Zielsetzung	30
2. MATERIAL UND METHODEN	31
2.1. Datenerhebung bei Probanden	31
2.2. DNA-Gewinnung und -Lagerung	33
2.3. SNP-Genotypisierung	34
2.4. Untersuchung der genetischen Polymorphismen	35
2.4.1. Katalase	35
2.4.2. MnSOD	35
2.5. Gen-Umweltinteraktion	36
2.6. Statistische Auswertung	36
3. ERGEBNISSE	38
3.1. Demographische Daten	38
3.1.1. Patientenkollektive	38
3.1.2. Erkrankungsalter	39
3.1.3. Gewicht	39
3.1.4. Größe	40
3.1.5. BMI	41
3.2. Genotypisierung	43
3.2.1. Genotypenverteilung der Katalase	43
3.2.2. Genotypenverteilung der MnSOD	46

3.2.3. Kombinierte Genotypenverteilung Katalase und MnSOD	51
3.3. Allelverteilung	52
3.3.1. Allelverteilung der Katalase.....	52
3.3.2. Allelverteilung der MnSOD.....	56
3.4. Erkrankungsalter	59
3.4.1. Erkrankungsalter in Abhängigkeit von Geschlecht, Ätiologie und Raucherstatus	59
3.4.2. Erkrankungsalter in Abhängigkeit vom Katalase rs1001179- Polymorphismus.....	73
3.4.3. Erkrankungsalter in Abhängigkeit vom MnSOD rs4880- Polymorphismus.....	82
3.4.4. Erkrankungsalter und kombinierte Genotypenverteilung Katalase und MnSOD.....	93
3.5. Interaktion Rauchen und Alkohol.....	96
3.6. Regressionsanalyse	96
4. DISKUSSION.....	97
5. ZUSAMMENFASSUNG	106
6. LITERATURVERZEICHNIS.....	108
7. LEBENS LAUF.....	130
8. DANKSAGUNG	131

II. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACP	alkoholische chronische Pankreatitis
AP	akute Pankreatitis
CAT	Katalase
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductant Regulator
CP	chronische Pankreatitis
CPA1	Carboxypeptidase A1
CTRC	Chymotrypsinogen C
DNA	Desoxyribonukleinsäure
H ₂ O	Wasser
H ₂ O ₂	Wasserstoffperoxid
NACP	nichtalkoholische chronische Pankreatitis
MnSOD	Mangansuperoxiddismutase
O ₂	Sauerstoff
PCR	Polymerase Kettenreaktion
PRSS1	kationisches Trypsinogen
PRSS2	Anionisches Trypsinogen
Py	pack year
ROS	reaktive Sauerstoffspezies
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
SOD	Superoxiddismutase
SPINK1	Serinproteaseinhibitor Kazal Typ 1

III. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1: Oxidativer Weg des Alkoholstoffwechsels	14
Abb. 2: Enzymatischer Abbau von ROS	25
Abb. 3: Histogramm, Einteilung der Fallgruppe nach Geschlecht, Diagnose und Raucherstatus (Fallgruppe)	38
Abb. 4: Histogramm, Herkunft der Fall- und Kontrollgruppe	39
Abb. 5: Grafische Zusammenfassung des Erkrankungsalters (Fallgruppe)	39
Abb. 6: Grafische Zusammenfassung des Gewichts (Fallgruppe)	40
Abb. 7: Grafische Zusammenfassung der Größe (Fallgruppe)	41
Abb. 8: Grafische Zusammenfassung des BMI (Fallgruppe)	41
Abb. 9: Übersicht Patientenkollektiv nach Ätiologie, Raucherstatus, Geschlecht und genetischen Merkmalen (Fallgruppe)	42
Abb. 10: Pareto-Diagramm, Genotypenverteilung Katalase (Fall- und Kontrollgruppe)	43
Abb. 11: Pareto-Diagramm, Genotypenverteilung Katalase nach Geschlecht (Fallgruppe)	44
Abb. 12: Pareto-Diagramm, Genotypenverteilung Katalase nach Ätiologie (Fallgruppe)	44
Abb. 13: Pareto-Diagramm, Genotypenverteilung Katalase nach Raucherstatus (Fallgruppe)	45
Abb. 14: Pareto-Diagramm, Genotypenverteilung Katalase nach Ätiologie und Raucherstatus (Fallgruppe)	46
Abb. 15: Pareto-Diagramm, Genotypenverteilung MnSOD (Fall- und Kontrollgruppe)	47
Abb. 16: Pareto-Diagramm, Genotypenverteilung MnSOD nach Geschlecht (Fallgruppe)	48
Abb. 17: Pareto-Diagramm, Genotypenverteilung MnSOD nach Ätiologie (Fallgruppe)	48
Abb. 18: Pareto-Diagramm, Genotypenverteilung MnSOD nach Raucherstatus (Fallgruppe)	49
Abb. 19: Pareto-Diagramm, Genotypenverteilung MnSOD nach Ätiologie und Raucherstatus (Fallgruppe)	51
Abb. 20: Pareto-Diagramm, Allelverteilung Katalase (Fall- und Kontrollgruppe).....	53
Abb. 21: Pareto-Diagramm, Allelverteilung Katalase nach Geschlecht (Fallgruppe)	53
Abb. 22: Pareto-Diagramm, Allelverteilung Katalase nach Ätiologie (Fallgruppe) ...	54
Abb. 23: Pareto-Diagramm, Allelverteilung Katalase nach Raucherstatus (Fallgruppe)	54

Abb. 24: Pareto-Diagramm, Allelverteilung Katalase nach Ätiologie und Raucherstatus (Fallgruppe)	56
Abb. 25: Pareto-Diagramm, Allelverteilung MnSOD (Fall- und Kontrollgruppe).....	56
Abb. 26: Pareto-Diagramm, Allelverteilung MnSOD nach Geschlecht (Fallgruppe)	57
Abb. 27: Pareto-Diagramm, Allelverteilung MnSOD nach Ätiologie (Fallgruppe).....	57
Abb. 28: Pareto-Diagramm, Allelverteilung MnSOD nach Raucherstatus (Fallgruppe)	58
Abb. 29: Pareto-Diagramm, Allelverteilung MnSOD nach Ätiologie und Raucherstatus (Fallgruppe)	59
Abb. 30: Grafische Zusammenfassung des Erkrankungsalters nach Geschlecht (Fallgruppe)	60
Abb. 31: Boxplot des Erkrankungsalters nach Geschlecht (Fallgruppe)	61
Abb. 32: Grafische Zusammenfassung des Erkrankungsalters nach Ätiologie (Fallgruppe)	62
Abb. 33: Boxplot des Erkrankungsalters nach Ätiologie (Fallgruppe)	62
Abb. 34: Grafische Zusammenfassung des Erkrankungsalters nach Raucherstatus (Fallgruppe)	63
Abb. 35: Boxplot des Erkrankungsalters nach Raucherstatus (Fallgruppe)	64
Abb. 36: Grafische Zusammenfassung des Erkrankungsalters bei ACP nach Raucherstatus (Fallgruppe)	65
Abb. 37: Boxplot des Erkrankungsalters bei ACP nach Raucherstatus (Fallgruppe)	65
Abb. 38: Grafische Zusammenfassung des Erkrankungsalters bei NACP nach Raucherstatus (Fallgruppe)	66
Abb. 39: Boxplot des Erkrankungsalters bei NACP nach Raucherstatus (Fallgruppe)	67
Abb. 40: Grafische Zusammenfassung des Erkrankungsalters bei Frauen mit ACP nach Raucherstatus (Fallgruppe)	68
Abb. 41: Boxplot des Erkrankungsalters bei Frauen mit ACP nach Raucherstatus (Fallgruppe)	68
Abb. 42: Grafische Zusammenfassung des Erkrankungsalters bei Frauen mit NACP nach Raucherstatus (Fallgruppe)	69
Abb. 43: Boxplot des Erkrankungsalters bei Frauen mit NACP nach Raucherstatus (Fallgruppe)	70
Abb. 44: Grafische Zusammenfassung des Erkrankungsalters bei Männern mit ACP nach Raucherstatus (Fallgruppe)	71
Abb. 45: Boxplot des Erkrankungsalters bei Männern mit ACP nach Raucherstatus (Fallgruppe)	71
Abb. 46: Grafische Zusammenfassung des Erkrankungsalters bei Männern mit NACP nach Raucherstatus (Fallgruppe).....	72
Abb. 47: Boxplot des Erkrankungsalters bei Männern mit NACP nach Raucherstatus (Fallgruppe)	73
Abb. 48: Grafische Zusammenfassung des Erkrankungsalters und Genotypenverteilung Katalase (Fallgruppe)	74
Abb. 49: Boxplot des Erkrankungsalters und Genotypenverteilung Katalase (Fallgruppe)	74

Abb. 50: Boxplot des Erkrankungsalters und Genotypenverteilung Katalase und Raucherstatus (Fallgruppe)	76
Abb. 51: Grafische Zusammenfassung des Erkrankungsalters bei NACP, Nichtraucher und Genotypenverteilung Katalase (Fallgruppe)	77
Abb. 52: Boxplot des Erkrankungsalters bei NACP, Nichtraucher und Genotypenverteilung Katalase (Fallgruppe)	77
Abb. 53: Grafische Zusammenfassung des Erkrankungsalters bei NACP, Rauchern und Genotypenverteilung Katalase (Fallgruppe)	78
Abb. 54: Boxplot des Erkrankungsalters bei NACP, Rauchern und Genotypenverteilung Katalase (Fallgruppe)	79
Abb. 55: Grafische Zusammenfassung des Erkrankungsalters bei ACP, Nichtraucher und Genotypenverteilung Katalase (Fallgruppe)	80
Abb. 56: Boxplot des Erkrankungsalters bei ACP, Nichtraucher und Genotypenverteilung Katalase (Fallgruppe)	80
Abb. 57: Grafische Zusammenfassung des Erkrankungsalters bei ACP, Rauchern und Genotypenverteilung Katalase (Fallgruppe)	81
Abb. 58: Grafische Zusammenfassung des Erkrankungsalters bei ACP, Rauchern und Genotypenverteilung Katalase (Fallgruppe)	82
Abb. 59: Grafische Zusammenfassung des Erkrankungsalters und Genotypenverteilung MnSOD (Fallgruppe).....	83
Abb. 60: Boxplot des Erkrankungsalters und Genotypenverteilung MnSOD (Fallgruppe)	83
Abb. 61: Boxplot des Erkrankungsalters und Genotypenverteilung MnSOD und Raucherstatus (Fallgruppe)	85
Abb. 62: Grafische Zusammenfassung des Erkrankungsalters bei NACP, Nichtraucher und Genotypenverteilung MnSOD (Fallgruppe)	87
Abb. 63: Boxplot des Erkrankungsalters bei NACP, Nichtraucher und Genotypenverteilung MnSOD (Fallgruppe).....	88
Abb. 64: Grafische Zusammenfassung des Erkrankungsalters bei NACP, Rauchern und Genotypenverteilung MnSOD (Fallgruppe).....	89
Abb. 65: Boxplot des Erkrankungsalters bei NACP, Rauchern und Genotypenverteilung MnSOD (Fallgruppe).....	89
Abb. 66: Grafische Zusammenfassung des Erkrankungsalters bei ACP, Nichtraucher und Genotypenverteilung MnSOD (Fallgruppe)	90
Abb. 67: Boxplot des Erkrankungsalters bei ACP, Nichtraucher und Genotypenverteilung MnSOD (Fallgruppe).....	91
Abb. 68: Grafische Zusammenfassung des Erkrankungsalters bei ACP, Rauchern und Genotypenverteilung MnSOD (Fallgruppe).....	92
Abb. 69: Boxplot des Erkrankungsalters bei ACP, Rauchern und Genotypenverteilung MnSOD (Fallgruppe).....	92
Abb. 70: Boxplot des Erkrankungsalters und Genotypenverteilung Katalase und MnSOD (Fallgruppe)	94
Abb. 71: Übersicht Patientenkollektiv mit bekanntem Erkrankungsalter nach Ätiologie, Raucherstatus, Geschlecht und genetischen Merkmalen	95

IV. TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: M-ANNHEIM-Klassifikation der chronischen Pankreatitis	12
Tabelle 2: Übersicht Genotypenverteilung Katalase und MnSOD nach Geschlecht, Raucherstatus und Ätiologie (Fallgruppe).....	50
Tabelle 3: Kombinierte Genotypenverteilung Katalase und MnSOD (Fall- und Kontrollgruppe)	52
Tabelle 4: Genotypenverteilung Katalase und MnSOD nach Geschlecht, Raucherstatus und Ätiologie mit bekanntem Erkrankungsalter (Fallgruppe)	86
Tabelle 5: Erkrankungsalter in Abhängigkeit Raucherstatus und Ätiologie (Fallgruppe)	96
Tabelle 6: Regressionsanalyse der Abhängigkeit des Erkrankungsalters (Fallgruppe)	96

1. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

1.1. Definition der chronischen Pankreatitis

Die chronische Pankreatitis (CP) ist eine fortschreitende Entzündung des Pankreas, charakterisiert durch irreversible morphologische Veränderungen, die typischerweise mit Schmerzen und/oder einem fortschreitenden oder dauerhaften Verlust der exokrinen und endokrinen Pankreasfunktion einhergeht (Sarles, 1986). Neben Maldigestion, Gewichtsverlust, Steatorrhoe und Insulinmangeldiabetes kann es zu charakteristischen Komplikationen wie Pseudozysten, Pankreasgangstenosen, Duodenalstenosen, Gefäßkomplikationen, Kompression der Gallenwege, Mangelernährung und einem Schmerzsyndrom kommen (Hoffmeister et al.). Die CP kann in akuten Schüben, chronisch-rezidivierend oder chronisch-progredient verlaufen.

1.2. Epidemiologie

Da sich die CP verschiedenartig klinisch präsentiert und sich teilweise schwer von der akuten Pankreatitis (AP) abgrenzen lässt, wird ihre Prävalenz oft unterschätzt und kann nur annähernd bestimmt werden (Ahmed et al., 2006) (Steer et al., 1995). Schätzungsweise liegt die Inzidenz in den Industrienationen bei 1,6 bis 10 Neuerkrankungen pro 100000 im Jahr (Dite et al., 2001) (Bornman and Beckingham, 2001) (Otsuki, 2003). In Deutschland lag die Inzidenz der CP in den Jahren 1988 bis 1995 bei 6,4/100000 Einwohner pro Jahr (Lankisch et al., 2002). In der ersten prospektiven Studie für gesamt Frankreich 2006 wurde eine Prävalenz von 26,3/100000 und eine Inzidenz von 7,7/100000 Einwohner pro Jahr erhoben (Levy et al., 2006).

Die altersspezifische Häufigkeit zeigte einen Gipfel für die CP in der Altersgruppe zwischen 45 bis 54 (Lankisch et al., 2002).

Die Mortalität der CP ist gegenüber der Vergleichsbevölkerung um den Faktor 3,6 erhöht (Banks, 2002), wobei Alter bei Diagnose, Rauchen und Trinken wichtige Prädiktoren der Sterblichkeit bei Patienten mit CP sind (Lowenfels et al., 1994).

1.2.1. Symptomatik und Komplikationen

Die Anamnese zeigt typischerweise rezidivierende, selten persistierende Oberbauchbeschwerden, die in den Rücken ausstrahlen können (Mössner, 2010). Die Schmerzen treten oft während oder nach der Nahrungsaufnahme auf oder verstärken sich dann deutlich (Andren-Sandberg, 1997) (Mok and Blumgart, 1984) (Etemad and Whitcomb, 2001). Als Begleitsymptome können Meteorismus, Erbrechen sowie der Verhalt von Stuhl und Winden auftreten. Bei der körperlichen Untersuchung findet sich im akuten Schub zumeist ein heftiger Druckschmerz im oberen Mittelbauch ohne Peritonitiszeichen („Gummibauch“), hochgestellte Darmgeräusche bei Ileus/Subileus sowie selten Aszites (Mössner, 2010). In fortgeschrittenen Fällen zeigen sich als Folge der Funktionsausfälle des Pankreas, Zeichen der Malabsorption wie Gewichtsverlust, Fettstühle, Mangelerscheinungen und Diabetes mellitus, wobei sich erst dann metabolische Zeichen einer exokrinen Pankreasinsuffizienz entwickeln, wenn mehr als 90% des exokrinen Gewebes zugrunde gegangen ist (DiMagno et al., 1973). Das erste Symptom des Enzymmangels ist häufig die Steatorrhoe, da die Fähigkeit des Pankreas, Lipase zu synthetisieren und sezernieren, früher eingeschränkt ist, als dies für andere Enzyme zutrifft (Hammer, 2006). Weitere Komplikationen können Entwicklung von Stenosen angrenzender Eingeweide (Duodenum, Kolon, Gallengang), Gastrointestinale Blutungen, Ascites, Pleuraergüsse, knöcherne Läsionen, Pseudoaneurysmata, Fisteln, Portal- oder Milzvenenthrombosen mit oder ohne portale Hypertension und das Pankreaskarzinom sein (Schneider et al., 2007). Das Pankreaskarzinomrisiko ist bei Patienten mit einer CP ca. 16fach erhöht (Keim, 2004).

1.3. Ätiologie

Die CP wird heute am ehesten als eine multifaktoriell bedingte Erkrankung angesehen, die sich im Kontext verschiedener Risikofaktoren wie den Umweltfaktoren Alkohol und Rauchen, genetischer Faktoren, etc. entwickelt. Dies kommt auch in neueren Klassifikationssystemen der CP zum Ausdruck, wie zum Beispiel der TIGAR-O-Klassifikation von 2001 (Chari and Singer, 1994) (Etemad and Whitcomb, 2001) und der M-ANNHEIM-Klassifikation von 2007 (Schneider et al., 2007). Die M-ANNHEIM-Klassifikation erlaubt neben einer ätiologischen Zuordnung auch eine Stadieneinteilung der Pankreatitis und eine Berechnung des Schweregrads.

Tabelle 1: M-ANNHEIM-Klassifikation der chronischen Pankreatitis (Schneider et al., 2007)
 Abdruck mit Genehmigung von Springer Nature, Journal of Gastroenterology, The M-ANNHEIM classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on a review of previous classifications of the disease von A. Schneider 2007

M Pancreatitis with Multiple risk factors	
A	Alcohol consumption Excessive consumption (>80g/day) Increased consumption (20-80g/day) Moderate consumption (<20g/day)
N	Nicotine consumption (In cigarette smokers: description of nicotine consumption by pack-years)
N	Nutritional factors Nutrition (e.g., high caloric proportion of fat and protein) Hyperlipidemia
H	Hereditary factors Hereditary pancreatitis (defined according to Whitcomb) Familial pancreatitis (defined according to Whitcomb) Early-onset idiopathic pancreatitis Tropical pancreatitis (possible mutations in the PRSS1, CFTR, or SPINK1 genes)
E	Efferent duct factors Pancreas divisum Annular pancreas and other congenital abnormalities of the pancreas) Pancreatic duct obstruction (e.g., tumors) Posttraumatic pancreatic duct scars Sphincter of Oddi dysfunction
I	Immunologic Factors Autoimmune pancreatitis Sjögren syndrome-associated chronic pancreatitis Chronic pancreatitis with autoimmune diseases (e.g., primary sclerosing cholangitis, primary biliary cirrhosis)
M	Miscellaneous and rare metabolic factors Hypercalcemia and hyperparathyroidism Chronic renal failure Drugs Toxins

1.3.1. Alkohol

Alkohol gilt seit langem als ein Hauptrisikofaktor für die Entstehung der CP. In den entwickelten Ländern weisen 60 bis 90% der Erkrankten eine lange Alkoholanamnese auf (Dufour and Adamson, 2003). Dabei liegt die kritische Grenze beim Mann bei 80g und bei der Frau bei 40g Alkohol pro Tag (Bordalo et al., 1977). Eine weitere Studie schätzt die Alkoholmenge auf etwa 150 bis 175g/Tag über einen Zeitraum von 18 +/- 11 Jahren bei Männern und 11 +/- 8 Jahren bei Frauen (Durbec and Sarles, 1978). Ein linearer Zusammenhang besteht zwischen der durchschnittlich getrunke-

nen Alkoholmenge und der Erkrankungswahrscheinlichkeit (Durbec and Sarles, 1978). Die Beendigung des Alkoholkonsums verlangsamt das Voranschreiten der alkoholischen Pankreatitis (Gullo et al., 1988). Tierversuche (Pandol et al., 1999) sowie Patientenstudien (Jaakkola et al., 1994) verdeutlichen, dass Alkohol einerseits die Schwelle, überhaupt eine Pankreatitis zu entwickeln, senkt und andererseits eine bereits bestehende Erkrankung verschlimmert.

Alkohol scheint über unterschiedliche Mechanismen das Pankreas zu schädigen. Alkohol wird in den Azinuszellen im Pankreas über einen oxidativen und nicht-oxidativen Weg, mit höherem Anfall von oxidativen als nicht-oxidativen Produkten, metabolisiert (Haber et al., 1998) (Haber et al., 2004) (Gukovskaya et al., 2002). Beim oxidativen Abbau wird Alkohol durch die Enzyme Alkoholdehydrogenase (ADH), Katalase (CAT) und CYP2E1 zu Acetaldehyd und durch die Aldehyddehydrogenase zu Acetat oxygeniert, wobei freie Sauerstoffradikale (ROS), wie das Hyperoxidanion (O_2^-), Wasserstoffperoxid (H_2O_2) und das Hydroxylradikal (OH^-) anfallen (Ceni et al., 2014). Bei chronischem Alkoholabusus kommt es zu einer Enzyminduktion der CYP2E1 mit erhöhtem Anfall von ROS (Lieber and DeCarli, 1972) (Lieber, 1997) (Albano et al., 1991) (Norton et al., 1998). Beim nicht-oxidativen Weg entstehen unter anderem Fettsäureester, eine Reaktion welche durch die Fettsäureester-Synthase in einer 3,5fach höheren Aktivität als in der Leber katalysiert wird (Gukovskaya et al., 2002). Diese oxidativen und nicht-oxidative Metabolite können das Pankreas schädigen (Vonlaufen et al., 2007) (Haber et al., 2004) (Haber et al., 1993a). In den Azinuszellen führen Alkohol und seine Metabolite zu einer Zunahme von Verdauungs- und lysosomalen Enzymen bei gleichzeitig abnehmender Membranstabilität. Dadurch kann es zu einer vorzeitigen Aktivierung von Verdauungsenzymen und Autodigestion des Pankreasgewebes kommen (Apte et al., 2010). Ebenfalls beschleunigt Alkohol das Fortschreiten von Entzündung und fibrotischem Umbau in Richtung CP. Pathogenetisch sind dabei die pankreatischen Sternzellen von zentraler Bedeutung, welche für die Fibrogenese im Pankreas verantwortlich sind (Haber et al., 1999). Alkohol und seine Metaboliten stimulieren auf direktem und indirektem Weg die pankreatischen Sternzellen zu einer erhöhten Produktion von Kollagen I und III, Fibronectin und Laminin. Das daraus resultierende Ungleichgewicht zwischen Matrixsynthese und -abbau führt letztlich zur Entwicklung der Pankreasfibrose (Masamune et al., 2002) (Schneider and Whitcomb, 2002) (Apte et al., 2010).

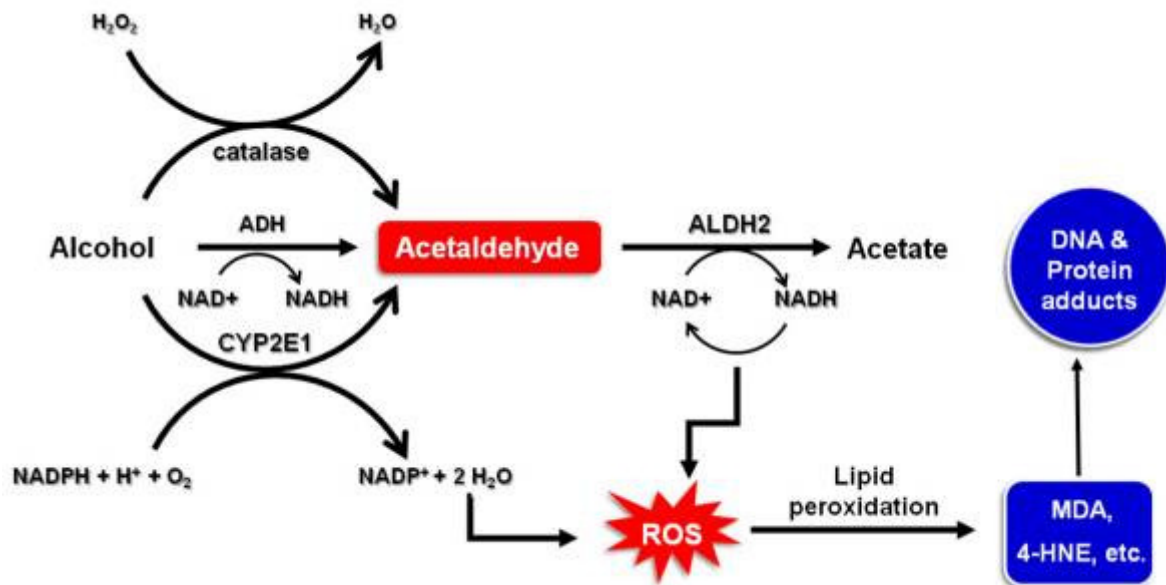


Abb. 1: Oxidativer Weg des Alkoholstoffwechsels (Na and Lee, 2017);
 4-HNE = 4-Hydroxynonenal; ADH = Alkoholdehydrogenase; ALDH2 = Aldehyddehydrogenase 2;
 CYP2E1= Cytochrome P450 2E1; DNA = Desoxyribonukleinsäure; H⁺ = Wasserstoffion; H₂O = Wasser; H₂O₂ = Wasserstoffperoxid; MDA = Malondialdehyd; NAD⁺ = Nicotinamadenindinukleotid (oxidierte Form); NADH = Nicotinamadenindinukleotid (reduzierte Form); NADP = Nicotinamadenindinukleotidphosphat (oxidierte Form); NADPH: Nicotinamadenindinukleotidphosphat (reduzierte Form); O₂ = Sauerstoff; ROS = Reaktive Sauerstoffspezies
 Abdruck mit Genehmigung von MDPI, International Journal of Molecular Sciences, Molecular Basis of Alcohol-Related Gastric and Colon Cancer von Na und Lee 2017

1.3.2. Rauchen

Schon 1982 beschrieben Yen und Kollegen einen Zusammenhang zwischen Rauchen und CP (Yen et al., 1982). Lange war unklar, ob Rauchen ein unabhängiger Risikofaktor bei der Entstehung der CP ist, da starke Trinker meist auch rauchen (Daeppen et al., 2000).

Widersprüchliche Daten wurden in den letzten Dekaden erhoben. Manche Studien zeigten eine positive (Yen et al., 1982) (Maisonnette et al., 2005) (Yadav et al., 2009) (Lowenfels et al., 1987) (Bourliere et al., 1991) (Talamini et al., 1996), manche keine Korrelation (Haber et al., 1993b) (Lin et al., 2014) (Yadav et al., 2007) (Levy et al., 1995). Inzwischen weiß man, dass Rauchen eine Vielzahl von Auswirkungen auf die Bauchspeicheldrüse hat. Rauchen begünstigt nicht nur als zusätzlicher Faktor die Entstehung einer alkoholischen Pankreatitis (Maisonnette et al., 2005), auch Patienten ohne Alkoholkonsum haben ein erhöhtes Risiko, eine CP zu entwickeln (Yadav et al., 2009), gemessen anhand des Auftretens von Pankreasverkalkungen und der Entwicklung eines Diabetes (Maisonnette et al., 2006). Es besteht eine Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen Rauchen und dem Risiko eine Pankreatitis zu entwi-

ckeln (Andriulli et al., 2010a) (Talamini et al., 1996) (Lin et al., 2000a) und Rauchen führt dazu, dass die Erkrankung in einem früheren Alter auftritt (Bourliere et al., 1991) (Yadav et al., 2009). Beispielsweise zeigten Andriulli und Kollegen in einer Metaanalyse, dass sich das relative Risiko eine CP zu entwickeln, gegenüber Patienten, die niemals geraucht haben, bei Rauchern < 1 Päckchen/Tag auf 2,4 und bei > 1 Päckchen/Tag auf 3,3 erhöht (Andriulli et al., 2010a). Dosisabhängig scheint auch der Progress der Erkrankung zu sein. Zum einen erhöht starkes Rauchen (> 30 Zigaretten pro Tag) das Risiko des Fortschreitens einer AP in eine CP (Lankisch et al., 2009). Zum anderen litten Patienten, bei einer Schwelle von 15 pack years (py), häufiger unter chronischen Schmerzen, bei 20 py traten zusätzlich gehäuft Pankreasverkalkungen und Gangveränderungen auf und 30 py führten früher zu einer exokrinen und endokrinen Insuffizienz (Rebours et al., 2012). Im Umkehrschluss scheint die Beendigung des Nikotinkonsums das Fortschreiten einer CP zu verlangsamen (Yadav and Whitcomb, 2010), wie auch vergleichbar Gullo et al 1988 für die Wirkung von Alkohol nachweisen konnte (Gullo et al., 1988). Ähnliches belegte eine Metaanalyse, bei der im Vergleich zu den aktuell Rauchenden das Risiko für die ehemaligen Raucher eine Pankreatitis zu entwickeln sank (Ye et al., 2015). Außerdem reduziert eine Rauchentwöhnung in den ersten Jahren nach dem klinischen Beginn einer CP das Risiko von Pankreasverkalkungen (Talamini et al., 2007). Bei Männern scheint die Korrelation zwischen Rauchen und der Entwicklung einer CP stärker als bei Frauen zu sein (Ye et al., 2015).

Es liegen auch Assoziationen zwischen genetischer Varianten und Rauchen vor. Die CTSC c.180 T-Variante, welche mit 10% in der kaukasischen Bevölkerung vertreten ist, erhöht das Risiko einer CP und trat gehäuft bei Rauchern und Alkoholikern mit CP auf, bei Rauchern allerdings mit stärkerer Assoziation (LaRusch et al., 2015).

Es ist schwierig zu benennen, welche Komponenten des Zigarettenrauchs dafür verantwortlich sind, eine CP zu verursachen, da Zigarettenrauch etwa 4.000 Chemikalien enthält. Bei einigen konnte eine pankreasschädigende Wirkung nachgewiesen werden (Chowdhury et al., 2002) (van Geenen et al., 2011) (Lee et al., 2015) (Kadiyala et al., 2013) (Wittel et al., 2006). Wittel und Kollegen setzten daher Ratten einer hochdosierten Tabakrauchbelastung aus und zeigten dabei, dass die Regulation der Pankreasenzymsekretion nicht allein durch die pharmakologische Wirkung von Nikotin beeinflusst wird (Wittel et al., 2006).

Pathophysiologisch scheint eine Aktivierung verschiedener Signaltransduktionswege zu einer erhöhten intrazellulären Calciumfreisetzung zu führen (Chowdhury et al., 2002). In menschlichen Gewebeautopsien konnte bestätigt werden, dass Rauchen parenchymale Veränderungen, vornehmlich intralobuläre Fibrose, verursacht, die denen, welche bei einer CP vorherrschen, ähneln (van Geenen et al., 2011).

1.3.3. Genetische Prädisposition

1.3.3.1. kationisches Trypsinogen (PRSS1)

Mutationen im Trypsinogen-Gen führen zu einer hereditären Pankreatitis, welche einem autosomal-dominanten Erbgang mit 80% Penetranz folgt. Sie tritt typischerweise im frühen Kindesalter auf, ist durch einen Verlauf in wiederkehrenden akuten Schüben charakterisiert und mündet über einen variablen Zeitraum in eine CP (Charnley, 2003) (Le Bodic et al., 1996b). Das Verdauungsenzym Trypsin wird im Pankreas als inaktives Proenzym Trypsinogen gebildet und durch Abspaltung einiger endständiger AS-Reste aktiviert. Normalerweise wird Trypsinogen erst im Dünndarm zu Trypsin aktiviert (Rinderknecht, 1986). Eine Aktivierung bereits in der Bauchspeicheldrüse führt zur Autodigestion des Organs (Chiari, 1896).

Die erste Familie mit einer hereditären Pankreatitis wurde 1952 von Comfort und Steinberg beschrieben (Comfort M, 1952). 1996 konnte erstmals eine Assoziation zwischen hereditärer Pankreatitis und dem langen Arm des Chromosoms 7 (7q35) gezeigt werden (Le Bodic et al., 1996a) (Whitcomb et al., 1996b). Als Erkrankungsur-sache wurde eine Mutation im kationischen Trypsinogen-Gen (PRSS1) identifiziert. Dabei handelte es sich um einen, durch eine Punktmutation von G zu A im Exon3, Arginin-Histidin-Austausch an Position 122 des Proteins (R122H) (Whitcomb et al., 1996a). Diese Mutation verstärkt die Autoaktivierung von Trypsinogen und vermindert zusätzlich dessen proteolytischen Abbau (Sahin-Toth and Toth, 2000). Sie ist bei etwa 70% der Patienten mit hereditärer Pankreatitis nachweisbar (Gorry et al., 1997).

Weitere Mutationen im PRSS1-Gen sind zum Beispiel die N29I- (Gorry et al., 1997) und die A16V-Mutation (Witt et al., 1999). Bei der N29I Mutation kommt es durch eine A zu T Transversion im Exon 2 zu einem Asparagin-Isoleucin-Austausch im Kodon 29 (Gorry et al., 1997) (Teich et al., 1998). Ähnlich wie bei der R122H Mutation führt dies bei Trypsinogen zur vermehrten Autoaktivierung (Sahin-Toth, 2000). Die

A16V Mutation ist durch ein Alanin-Valin-Austausch an Position 16 bedingt (Witt et al., 1999) und besitzt nur eine geringe Penetranz (Pfützer and Whitcomb, 1999) (Witt et al., 1999). Sie erleichtert die Chymotrypsin C vermittelte Prozessierung des Aktivierungspeptids und führt somit zu einer vermehrten Freisetzung von intrazellulär aktiviertem Trypsin (Nemoda and Sahin-Toth, 2006). Darüber hinaus sind noch über 100 weitere Mutationen im PRSS1-Gen beschrieben worden, welche jedoch oft nur in wenigen Familien nachgewiesen werden konnten (Online Mendelian Inheritance in Man).

1.3.3.2. Serinproteaseinhibitor Kazal Typ 1 (SPINK1)

Der Serinproteaseinhibitor Kazal Typ 1 (SPINK1), der auf dem Chromosom 5 codiert wird (Horii et al., 1987), ist ein intrapankreatischer Trypsin-Inhibitor, der das Pankreas vor einem dauerhaft aktivierten Trypsinogen schützt (Bartelt et al., 1977). Er wird unter anderem von den Azinuszellen produziert und blockiert Trypsin normalerweise reversibel in seinem aktiven Zentrum (Laskowski and Wu, 1953) (Marks and Ohlsson, 1982).

Witt und Kollegen beschrieben als erste einen Zusammenhang zwischen Mutationen im SPINK1-Gen und der CP (Witt H, 2000). Zahlreiche Studien bestätigten diesen Zusammenhang (Aoun et al., 2008). Dabei stellt die N34S-Mutation, die am häufigsten gefundene dar. Da die Mutation nahe des reaktiven Zentrums liegt, wird davon ausgegangen, dass sie zu einer verminderten Inhibitor Kapazität führt und damit eine erhöhte intrapankreatische Trypsinaktivierung bedingt (Witt H, 2001). Andererseits zeigten Studien, dass die N34S-Variante keinen Einfluss auf die Aktivität des Trypsin-Inhibitor hat (Kuwata et al., 2002) (Kiraly et al., 2007) (Kereszturi et al., 2009). Der zugrunde liegende Mechanismus bleibt bisher also ungeklärt. Die N34S-Mutation wurde auch bei Patienten mit idiopathischer CP gefunden, die keine positive Familienanamnese aufwiesen (Witt H, 2000) (Pfützer et al., 2000). Weitere Untersuchungen zeigten, dass die Effektstärke der N34S-Mutation abhängig von der Ätiologie der CP ist (OR 4,98 bei alkoholischer chronischer Pankreatitis (ACP), OR 19,15 bei tropischer Pankreatitis, OR 14,97 bei idiopathischer CP) (Aoun et al., 2008). Allerdings ist 1% der Bevölkerung heterozygoter N34S-Träger, ohne an einer Pankreatitis zu erkranken (Witt et al., 2001). Dies lässt vermuten, dass weitere genetische Polymorphismen und/oder Umweltfaktoren hinzukommen müssen, um eine CP zu

verursachen. Ob SPINK1-Genvarianten eine CP verursachen können oder lediglich ihren Verlauf beeinflussen, ist immer noch Gegenstand der Diskussion (Di Leo et al., 2017).

1.3.3.3. Cystic Fibrosis Transmembrane Conductant Regulator (CFTR)

Das CFTR-Gen, das 1989 bei der Suche nach den Ursachen der zystischen Fibrose entdeckt wurde, ist auf dem langen Arm des Chromosoms 7 lokalisiert und kodiert einen cAMP sensitiven Chloridkanal (Riordan et al., 1989). 9 Jahre später konnte gezeigt werden, dass Mutationen in diesem Gen ebenfalls eine Rolle bei der Entstehung der CP spielen, nachdem es bei einer bedeutenden Anzahl von Patienten mit idiopathischer CP entdeckt wurde (Sharer et al., 1998) (Cohn et al., 1998).

Inzwischen sind über 2000 genetische Variationen im CFTR-Gen beschrieben (CFMDBStatistics), von denen einige keinen Einfluss auf die Aminosäuresequenz haben, andere aber anhand ihrer molekularen Konsequenz in fünf Klassen unterteilt werden können (Zielenski and Tsui, 1995). Die häufigste zystische Fibrose verursachende Mutation ist die F508del-Mutation, welche homozygot ausgeprägt zu einer CFTR-Funktion von unter 2% führt, und typischerweise mit einer exokrinen Pankreasinsuffizienz einhergeht. Ebenso führen heterozygot ausgeprägt, 2 „schwere“ Mutationen zu einer exokrinen Pankreasinsuffizienz. Cystische Fibrose Patienten mit „milden“ Mutationen und einer CFTR-Funktion von über 5% haben zum Zeitpunkt der Geburt keine exokrine Pankreasinsuffizienz, aber ein hohes Risiko eine Pankreatitis zu entwickeln. Dies entspricht ca. 1-2% der Patienten mit zystischer Fibrose (Zielenski and Tsui, 1995) (Shwachman et al., 1975) (De Boeck et al., 2005).

Im Pankreas beeinflusst CFTR die Steuerung der dukalen Sekretion von Bicarbonat in den Pankreassaft, dessen Haupteffekt es ist, diesen zu verdünnen und zu alkalisieren, um eine vorzeitige Aktivierung der Verdauungsenzymen zu verhindern (Choi et al., 2001) (Whitcomb and Ermentrout, 2004) (Zhao et al., 2017). Schneider und Kollegen konnten 2011 erstmals zeigen, dass die häufige CFTR-Mutation p.R75Q, welche zu keiner zystischen Fibrose führt, selektiv den Bicarbonatausstrom im Pankreas beeinflusst und daher das Risiko, eine CP zu entwickeln, steigert (Schneider et al., 2011). Hingegen wird in einer weiteren Studie dieser Variante keine Relevanz zugesprochen, da sie in Fällen und Kontrollen gleich verteilt war (Rosendahl et al., 2013).

1.3.3.4. Carboxypeptidase A1 (CPA1)

Carboxypeptidasen sind Metalloproteasen, die vom exokrinen Pankreas sezerniert werden und die hydrolytische Spaltungen von Peptidbindungen vom C-terminalen Ende aus katalysieren. Es können die 3 Isoformen CPA1, CPA2 und CPB1 unterschieden werden (Vendrell et al., 2000).

Genetische Varianten, welche zu einem Aktivitätsverlust auf unter 20% führen, kommen gehäuft bei Patienten mit nichtalkoholischer Pankreatitis, insbesondere mit frühem Beginn, vor. Dabei wird die Verursachung von Stress im Endoplasmatischen Retikulum als ursächlich vermutet. Eine Kombination dieser Varianten mit anderen Pankreatitis assoziierten Genen konnte nur in einem Fall nachgewiesen werden (Witt et al., 2013).

1.3.3.5. Anionisches Trypsinogen (PRSS2)

Die in größter Menge durch das Pankreas produzierten Trypsinogen-Isoformen sind das kationische Trypsinogen (PRSS1) und das anionische Trypsinogen (PRSS2), welche eine ähnliche Aminosäuresequenz aufweisen (Guy et al., 1978). In einer großen multizentrischen Studie konnte 2006 nachgewiesen werden, dass die G191R Variante im anionischen Trypsinogen Träger vor einer Pankreatitis schützt. Diese Variante war im Gegensatz zu den an CP Erkrankten in gesunden Kontrollen überdurchschnittlich häufig vertreten (Witt et al., 2006). Durch diese Studie wurde erstmals bewiesen, dass nicht nur genetische Veränderungen existieren, welche zu einer erhöhten Anfälligkeit gegenüber der Erkrankung führen, sondern auch solche, die einen protektiven Charakter haben. Trotz seiner hohen Neigung zur Autoaktivierung (Colomb et al., 1978) wurden Mutationen im anionischen Trypsinogen bisher nicht in Zusammenhang mit der Entstehung einer CP gebracht. Eine Erklärung dafür ist, dass CTRC den Abbau von anionischem Trypsinogen stärker als von kationischem Trypsinogen fördert und dadurch die Autoaktivierung wirksamer unterdrückt. Einzelne Mutationen im PRSS2-Gen scheinen weniger wahrscheinlich als im PRSS1-Gen eine signifikante Stabilisierung zu induzieren (Jancso and Sahin-Toth, 2016).

1.3.3.6. Chymotrypsinogen C (CTRC)

Chymotrypsin C wird in den Azinuszellen des Pankreas produziert und reguliert die Autoaktivierung des kationischen Trypsinogens durch Proteolyse eines Aktivierungspeptids auf der Phe18-Asp19 Peptidbindung. Dabei ist Aktivierung und Abbau abhängig von der jeweiligen Ca^{2+} Konzentration. Konzentrationen über 1nM führen zur Aktivierung, Konzentrationen unter 1nM zum Abbau von Trypsin (Szmola and Sahin-Toth, 2007). Mutationen im CTRC-Gen können die Funktion von CTRC durch unterschiedliche Mechanismen, wie eine verringerte Sekretion und katalytische Aktivität sowie erhöhter Abbau durch Trypsin, beeinträchtigen (Rosendahl et al., 2008) (Beer et al., 2013). Das dadurch vorzeitig aktivierte Trypsin führt zur Selbstverdauung des Pankreas und unterstützt damit das Auftreten einer AP und CP (Rosendahl et al., 2008).

1.3.3.7. Autoimmune CP

Die autoimmune Pankreatitis ist eine eigenständige Form der Pankreatitis, die sich klinisch häufig mit einem Verschlussikterus mit oder ohne Pankreasraumforderung präsentiert, histologisch durch ein lymphoplasmatisches Infiltrat und Fibrose und therapeutisch durch sein Ansprechen auf Steroide gekennzeichnet ist (Shimosegawa et al., 2011). Häufig wird eine Erhöhung von IgG₄-positiven Plasmazellen festgestellt (Deshpande et al., 2006). Ein charakteristischer Befund der autoimmunen Pankreatitis ist die Assoziation mit andern autoimmunen Erkrankungen, wie zum Beispiel M. Crohn, Colitis ulcerosa und das Sjögren-Syndrom (Schneider and Löhr, 2009).

1.3.3.8. Tropische Pankreatitis

Die tropisch chronische Pankreatitis kann als eine juvenile Form der chronisch kalzifizierenden nicht alkoholischen Pankreatitis definiert werden, die fast ausschließlich in den Entwicklungsländern der tropischen Welt verbreitet ist (Barman et al., 2003). Sie zeichnet sich durch ein junges Erkrankungsalter bei Beginn, das Vorhandensein großer intraduktaler Steine, Entwicklung eines insulinabhängigen Diabetes mellitus und einer hohen Anfälligkeit für Bauchspeicheldrüsenkrebs aus (Geevarghese, 1968) (Mohan et al., 2003) (Chari et al., 1994) (Govindarajan et al., 2001). Unterschiedliche Ursachen werden diskutiert. Vor einigen Dekaden wurde die Malnutrition (Shaper, 1960) (Zuidema, 1959) und der Verzehr von Cassawurzel, die toxische zyanogene

Glykoside enthält (McMillan and Geevarghese, 1979), als wichtige Auslöser angesehen. Neuere Daten legen jedoch nahe, dass die tropische Pankreatitis mit SPINK1 Mutationen assoziiert sind (Bhatia et al., 2002) (Rossi et al., 2001) (Schneider et al., 2002).

1.3.4. Chronisches Nierenversagen

Chronisches Nierenversagen führt dazu, dass Toxine, die normalerweise durch die Nieren entfernt werden, das Pankreas direkt schädigen und somit das Risiko einer CP steigern (Lerch et al., 1994). Darüber hinaus scheint es, dass eine AP bei diesen Patienten ernster verläuft, was zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität führt (Pitchumoni et al., 1996).

1.3.5. Weitere Ursachen

In Abwesenheit von anderen Risikofaktoren werden Serumtriglyceridkonzentrationen von $> 1000 \text{ mg/dl}$ ($> 11,3 \text{ mmol/l}$) ursächlich für die Entstehung einer Pankreatitis angesehen (Fortson et al., 1995). Sie kann zu rezidivierenden Pankreatitiden führen, wobei Mikrozirkulationsstörungen und oxidativer Stress, sowie ein Zusammenspiel mit genetischen Faktoren, wie z.B. CFTR-Mutationen, eine wichtige Rolle spielen (Yan et al., 2006) (Chang et al., 2008).

Eine Hyperkalziämie, wie z.B. beim primären Hyperparathyreoidismus, vermag eine AP auszulösen, indem es zu einem daueraktivierten Trypsinogen führt, welches eine Autodigestion des Pankreasparenchyms verursacht (Etemad and Whitcomb, 2001) (Mithofer et al., 1995) (Whitcomb, 2004). Darüber hinaus zeigte sich, dass Mutationen im Calcium-Sensing-Rezeptor, der eine wichtige Rolle bei der Aufrechterhaltung der Calcium-Homöostase spielt, in Kombination mit Mutationen im SPINK1-Gen mit einer CP assoziiert sind (Felderbauer et al., 2006) (Murugaian et al., 2008).

Das Pankreas divisum ist die häufigste angeborene Fehlbildung des Pankreas (Rizzo et al., 1995). Ein Zusammenhang mit der CP wird bis heute kontrovers diskutiert (DiMagno and Wamsteker, 2011). Assoziationen mit CFTR-, SPINK1 und PRSS1-Genmutationen und idiopathischer Pankreatitis werden beschrieben (Gelrud et al., 2004) (Dray et al., 2007) (Bertin et al., 2012) (Garg et al., 2009).

1.4. Pathogenese

1.4.1. Pathogenetische Konzepte

Im Rahmen einer CP kommt es zu Entzündungen, Atrophie des Drüsengewebes, Gangveränderungen und Fibrose. Das Verständnis der pathogenen Vorgänge ist aber nach wie vor lückenhaft. Unterschiedliche Theorien versuchen die Pathogenese der CP zu erklären:

Sarles und Kollegen unterstützten die Theorie der Stein- und Gangobstruktion, bei der die AP und CP zwei separate Erkrankungen mit unterschiedlicher Pathogenese sind (Sarles et al., 1990). Die AP entsteht durch unkontrollierte Trypsinaktivierung und Autodigestion. Der CP liegt zugrunde, dass Alkohol die Zusammensetzung des Pankreassekrets verändert, was die Entstehung von Proteinplugs und Steinen begünstigt. Diese führen bei chronischem Kontakt mit den dukталen Epithelien zu Atrophie und Fibrose (Sarles, 1986). Insgesamt muss diese Erklärungsvariante, welche die CP als eigenständiges Krankheitsbild auf dem Boden einer „Pankreatolithiasis“ erklärt, heute in Frage gestellt werden. In Autopsien konnte gezeigt werden, dass bei AP und CP ähnliche mikroangiopathische Veränderungen bestehen (Pitkäranta et al., 1991). Proteinplugs werden nicht bei allen chronischen Pankreatitiden gefunden (Ammann et al., 1996). Außerdem weiß man heute, dass sich eine CP aus rezidivierenden Schüben einer AP entwickeln kann (Ammann et al., 1986) (Machicado and Yadav, 2017).

Die Nekrose-Fibrose-Hypothese geht davon aus, dass Fibrose von rezidivierenden akuten Pankreatiden herrührt. Eine AP Episode führt zu Entzündung und Nekrosen in den peridukталen Regionen, wiederkehrende Schübe zu Fibrose (Klöppel and Maillet, 1991). In Abhängigkeit der Ätiologie treten unterschiedliche Muster der Gewebeschädigung auf. Eine vorwiegend interlobuläre und perilobuläre Fibrose findet man bei der ACP, eine periduktale Fibrose bei der hereditären Pankreatitis, eine periduktale und interlobuläre Fibrose bei der Autoimmunpankreatitis und eine diffuse inter- und intralobuläre Fibrose bei der obstruktiven CP (Klöppel et al., 2004).

Kernaussage der Toxisch-metabolische Hypothese ist, dass Alkohol die Azinuszellen direkt durch Lipidablagerung schädigt, was zu fettiger Degeneration, Zellnekrose und Fibrose führen kann. Allerdings ist nicht bewiesen, dass eine Steatose des Pankreas

Vorläufer einer Fibrose oder eine parallel verlaufende, reversible Veränderung ist (Bordalo et al., 1977) (Stevens et al., 2004).

Die Primary-duct Hypothese besagt, dass die CP Folge eines autoimmunen Geschehen ist, dessen Angriffspunkt ähnlich wie bei der primär sklerosierenden Cholangitis, ein sich im Pankreasgang befindendes Antigen ist (Cavallini and Frulloni, 2001).

Laut der Sentinel Acute Pancreatitis Event (SAPE) Hypothese werden die Azinuszellen durch Alkohol, oxidativen Stress etc. stimuliert, Zytokine auszuschütten. Beim Auftreten einer ersten AP-Episode (sentinel event) kommt es zu einer massiven Entzündungsreaktion der Früh- und Spätphase. In der Spätphase werden unter anderem pankreatische Sternzellen aktiviert, welche für Fibrosierungsprozesse im Pankreas verantwortlich sind. Bestehen nun diese Stimuli, schütten die Azinuszellen weiterhin Zytokine aus, welche die Stellatumzellen zur Ausschüttung von Kollagenen und damit zur Fibrosebildung anregen (Schneider and Whitcomb, 2002).

Die Oxidative Stress-Theorie besagt, dass eine durch Medikamente, Zigaretten oder Alkohol geschädigte Leber keine ausreichende Entgiftung mehr gewährleistet. Durch eine Überlastung der hepatischen mischfunktionellen Oxidasen (MFOs) entstehen freie Radikale, die weiter im Blut zirkulieren und von den Hepatozyten in das Gallensekret sezerniert werden. Das Pankreas ist diesem oxidativen Stress einerseits durch die normale Blutzirkulation und andererseits durch einen möglichen Gallenreflux in den Pankreasgang ausgesetzt. Dies führt zu einer oxidativen Schädigung der Azinus- und Gangzellen (Braganza, 1983). Oxidativer Stress führt zu fibrotischen Veränderungen am Pankreas, aber es ist nicht klar, ob er auch die Entstehung einer Pankreatitis einleiten kann (Stevens et al., 2004). Auf die Rolle von oxidativen Stress bei der Entstehung der CP soll im Folgenden näher eingegangen werden.

1.4.2. Oxidativer Stress und Pankreatitis

Oxidativer Stress ist ein Zustand, bei dem sich das Gleichgewicht im Körper zugunsten der oxidationsfördernden Prozesse verschiebt und dabei entstehende freie Radikale nicht mehr ausreichend durch Antioxidantien abgefangen werden können (Serafini and Del Rio, 2004). Freie Radikale entstehen als natürliche Stoffwechselprodukte im Rahmen von sauerstoffumsetzenden Stoffwechselvorgängen permanent in unserem Körper und spielen eine wichtige Rolle bei der intrazellulären Signalüber-

tragung und Regulation indem sie als sekundäre Botenstoffe fungieren (Droge, 2002) (Lowenstein et al., 1994). Sie werden in zwei Gruppen unterteilt: die reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) und die Stickstoffradikale. Angehörige der ROS sind die Superoxidanionen, das Wasserstoffperoxid und die Hydroxylradikale (Schieber and Chandel, 2014). Zu den Stickstoffradikalen zählt das Stickoxid. Der quantitativ höchste Anteil der ROS entsteht in den Mitochondrien, da hier 95% des Sauerstoffs umgesetzt wird (Turrens, 2003) (Cadenas and Davies, 2000).

Freie Radikale sind hochreaktive Verbindungen, deren ungepaarte Elektronen bestrebt sind, mit anderen Molekülen zu reagieren und neue Radikale zu bilden (Valko et al., 2007). Bestimmte Faktoren, wie z.B. Adipositas, Alkohol, Rauchen und UV-Strahlung können die Produktion freier Radikale triggern (Opuwari and Henkel, 2016) (Aseervatham et al., 2013). Ist eine gewisse Menge überschritten, spricht man von oxidativem Stress. ROS fördern entzündliche Prozesse durch Hochregulierung der Expression von pro-inflammatorischen Zytokinen (Tseng et al., 2015) (Chapple, 1997). Freie Radikale verursachen Gewebeschäden durch chemische Interaktionen mit Membranlipiden, Proteinen und Nukleinsäuren und können bis zum Zelltod führen (Wolff and Dean, 1986) (Chapple, 1997).

Im Rahmen der AP treten vermehrt ROS auf (Rau et al., 2000) und Patienten mit CP weisen einen verminderten antioxidativen Status auf (Bhardwaj and Yadav, 2013) (Mathew et al., 1996) (Morris-Stiff et al., 1999). Freie Sauerstoffradikale bewirken in der Azinuszelle, unter anderem durch Aktivierung des Nuklear Faktor kappa B (NF- κ B), eine vermehrte Expression von proinflammatorischen Genen (Aw, 1999) und eine Entzündungsreaktion im Pankreas (Chen et al., 2002). Es konnte gezeigt werden, dass die Azinuszellen im frühen Stadium der Pankreatitis große Mengen an ROS produzieren (Urunuela et al., 2002). Eine antioxidative Therapie führt zur Schmerzreduktion bei Patienten mit AP und CP und dadurch zu einer verbesserten Lebensqualität, zur Einsparung analgetischer Therapie und Verkürzung von Krankenhausaufenthalten (Rustagi and Njei, 2015) (Kirk et al., 2006) (Bhardwaj et al., 2009).

Zum wesentlichen Schutz vor oxidativen Stress ist eine Vielzahl von antioxidativen Mechanismen im Körper tätig. Eine Entgiftung kann dabei sowohl auf enzymatischem Weg durch die Enzyme Superoxiddismutase (SOD), Katalase und Glutathionperoxidase (Abb.2) als auch auf nicht-enzymatischem Wege wie zum Beispiel durch Gluta-

thion, Coenzyme Q10, Carnitin, Vitamin A, E, C und B, Mineralien wie Zink, Selen und Kupfer erfolgen (Agarwal et al., 2004)

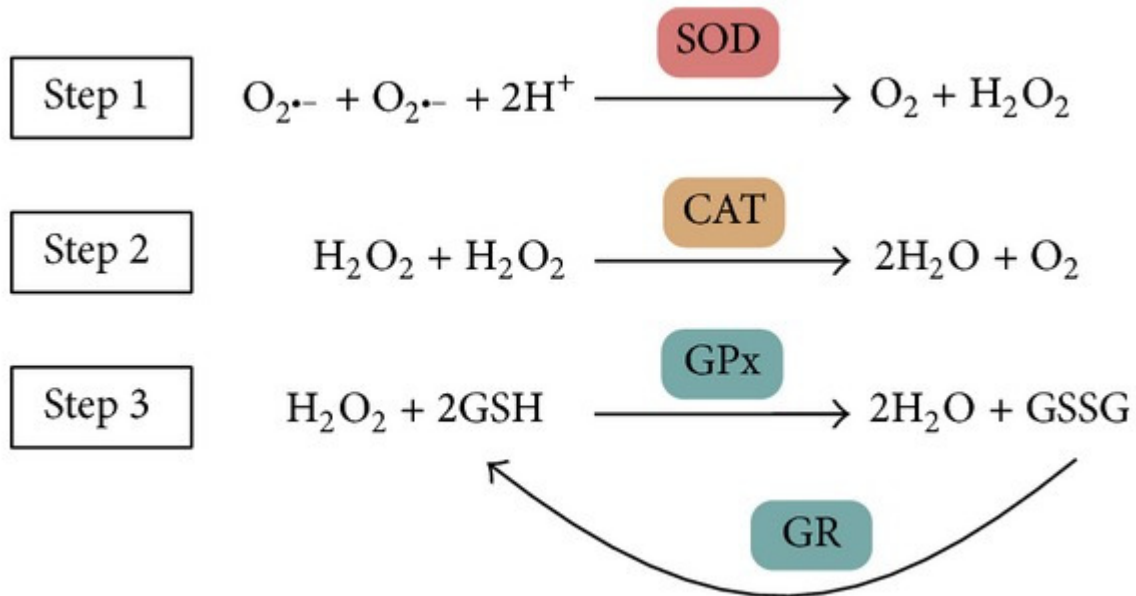


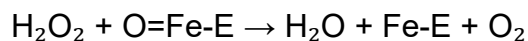
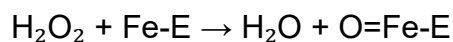
Abb. 2: Enzymatischer Abbau von ROS (Peng et al., 2014);

CAT = Katalase; GPx = Glutathionperoxidase; GR = Glutathionreduktase; GSH = Glutathion; GSSG = Glutathiondisulfid; H^+ = Wasserstoffion; H_2O = Wasser; H_2O_2 = Wasserstoffperoxid; $O_2^{\bullet-}$ = Oxidion; O_2 = Sauerstoff; SOD = Superoxiddismutase

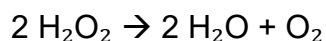
Abdruck mit Genehmigung von Hindawi Publishing Corporation, Cheng Peng, Xiaobo Wang, Jingnan Chen, et al., "Biology of Ageing and Role of Dietary Antioxidants," BioMed Research International, vol. 2014, Artikel ID 831841, 13 Seiten, 2014. doi:10.1155/2014/831841.

1.4.2.1. Katalase

Die Katalase vermindert oxidativen Stress, indem es Wasserstoffperoxid (H_2O_2) zu Sauerstoff (O_2) und Wasser (H_2O) zersetzt. Die Reaktion erfolgt in zwei Schritten (Vainshtein et al., 1986).



Die Summengleichung lautet:



Jedes Katalase-Molekül hat pro Sekunde pro aktivem Zentrum einen Umsatz von 200.000 katalytischen Ereignissen (Vainshtein et al., 1986) und zeigt damit eine der höchsten Reaktionsgeschwindigkeiten aller Enzyme. Katalasen werden in drei Klassen eingeteilt (Zamocky and Koller, 1999):

- typische Katalase (Häm-enthaltend)
- Katalase-Peroxidase (Häm-enthaltend)
- atypische Katalase (Mangan-enthaltend)

Das Katalase-Gen, das auf dem Chromosom 11p13 lokalisiert ist (Kittur et al., 1985), besteht aus 12 Introns und 13 Exons (Quan et al., 1986). Die humane Katalase ist ein Tetramer aus 4 Polypeptidketten und enthält jeweils eine Hämgruppe mit einem Eisen(III)-Ion, welches in ein Porphyringerüst eingebettet ist und eine NADPH-Bindungsstelle enthält (Reid et al., 1981) (Putnam et al., 2000). NADPH regeneriert die Katalase (Kirkman and Gaetani, 1984). Die Katalase kommt in hoher Konzentration in Erythrozyten, Leber und Niere vor (DeMaster et al., 1986) (Hartz et al., 1973).

Unterschiedliche Polymorphismen wurden im Gen identifiziert, wobei der rs1001179 Polymorphismus (C262T), der am besten untersucht ist. Er wird in der Promoterregion kodiert und beeinflusst Transkriptions- und Splicingprozesse, was zu einer geringeren Enzymaktivität führt und durch einen erhöhten Anfall von ROS Krebsentstehung begünstigen kann (Forsberg et al., 2001) (Ahn et al., 2005). Gegenteilig berichten Ershova et al., dass die CC-Variante zu einer verminderten Enzymaktivität und dadurch zu einer erhöhten Anfälligkeit gegenüber oxidativem Stress führt (Ershova et al., 2016). Da der vorherrschende Genotyp abhängig von der ethnischen Herkunft zu sein scheint, sind die unterschiedlichen Ergebnisse vermutlich durch die genetische Heterogenität von pathogenen Mechanismen der oxidativen Stressbildung bei Vertretern verschiedener ethnischer Gruppen bestimmt (Ershova et al., 2016). So soll beispielsweise die TT- Variante die Entstehung des Prostata- (Choi et al., 2007) (Geybels et al., 2015) (Karunasinghe et al., 2012), des Zervix-Karzinoms (Castaldo et al., 2015) und des Hepatocellulären-Karzinoms (Sousa et al., 2016) (Ezzikouri et al., 2010) begünstigen, wohingegen sie in einer chinesischen Studie einen protektiven Effekt bei der Asthmaentstehung (Mak et al., 2006) und auf die Aktivität der rheumatoiden Arthritis (Bohanec Grabar et al., 2009) haben soll und ein Zusammenhang

mit der Entwicklung eines Prostata-Ca nicht nachgewiesen werden konnte (Ding et al., 2012). Die CC-Variante soll einen protektiven Effekt auf die Entstehung des Mammakarzinoms haben (Ahn et al., 2005). Eine große Metaanalyse aus dem Jahr 2016 bestätigte ein erhöhtes Krebsrisiko im Zusammenhang mit den Polymorphismen C262T und A15T im Katalase-Gen (Liu et al., 2016).

Die Katalase-Aktivität ist insbesondere in der Frühphase der AP erhöht und das Maß ihrer Aktivität ist abhängig von der Schwere der Erkrankung, so dass sie als Parameter für die Einschätzung der Krankheitsaktivität dienen könnte (Fukui et al., 2004). In experimentellen Modellen scheint die Katalase einen positiven Effekt auf den Schweregrad der Pankreatitis zu haben (Rau et al., 2000) (Rodriguez Rubio et al., 1993). Sie ist in der CP vermindert exprimiert (Cullen et al., 2003a).

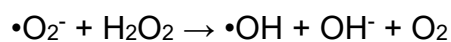
1.4.2.2. Mangansuperoxiddismutase

Die Mangansuperoxiddismutase (MnSOD) gehört zu der Familie der Superoxiddismutasen (SOD), Metalloproteasen, von denen beim Menschen drei unterschiedliche Typen bekannt sind. Die kupfer- und zinkhaltige CuZnSOD/SOD1 ist im Zytoplasma lokalisiert und wurde als erstes beschrieben (McCord and Fridovich, 1969). Das manganhaltige Homodimer MnSOD/SOD2 ist in den Mitochondrien (Weisiger and Fridovich, 1973) und die kupfer- und zinkhaltige EC-SOD/SOD3 extrazellulär (Karlsson and Marklund, 1987) lokalisiert. Sie metabolisiert O_2 -Radikale zu H_2O_2 und O_2 (McCord and Fridovich, 1969), wobei H_2O_2 durch die Glutathionperoxidase und die Katalase weiter zu Wasser und Sauerstoff reduziert wird (Nordberg and Arner, 2001). Somit ist die Katalase eine wichtige Komponente bei der Reduktion von oxidativem Stress.

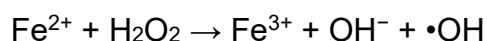
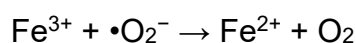
Church et al. gelang es 1992 als Genort den langen Arm des Chromosoms 6 (6q25) auszumachen (Church et al., 1992). Es ist ein single-copy Gen, bestehend aus 5 Exons und 4 Introns (Wan et al., 1994). Die MnSOD ist im Nukleus kodiert, wird im Zytoplasma synthetisiert und anschließend in die Mitochondrien transportiert (Henkle-Duhrsen et al., 1995). Dort ist es das einzige bekannte antioxidative Enzym. Es besteht aus vier identischen, jeweils 22kDa schweren Untereinheiten, bestehend aus 198 Aminosäuren, welche in ihrem aktiven Zentrum ein Molekül Mangan enthalten (Borgstahl et al., 1992). Eine Reihe von Entzündungsmediatoren, wie $TNF-\alpha$, IL-1, IL-6

und LPS, haben eine induzierende Wirkung auf ihre Ausschüttung (Rogers et al., 2001).

Die klinische Relevanz des Vorhandenseins der MnSOD wurde in verschiedenen Studien bestätigt. Beispielsweise steigt bei hohen MnSOD-Konzentrationen die Überlebensrate von Zellen, welche zytotoxischen Medikamenten und ionisierender Strahlung ausgesetzt sind (Hirose et al., 1993). Des Weiteren starben knockout Mäuse binnen zehn Tagen (Li et al., 1995b), wohingegen knockout Mäuse, denen ein SOD-Mimetikum zugeführt wurde, überlebten (Melov et al., 1998). Eine hohe MnSOD-Aktivität senkt das Wachstum von Brustkrebs (Li et al., 1995a), schützt Insulinomzellen vor IL-1 β -induzierter Zytotoxizität (Hohmeier et al., 1998), unterdrückt den tumorigenen Phänotyp von Melanomzellen (Church et al., 1993) und führt in Pankreaszellen in erhöhter Expression zu einer niedrigeren Teilungsrate und hat in Pankreaskarzinomzellen eine niedrigere Aktivität (Cullen et al., 2003b), was darauf schließen lässt, dass der MnSOD ebenfalls tumorsuppressive Eigenschaften zuzuschreiben sind. Gleichfalls führt eine erhöhte MnSOD-Expression zu einer gesteigerten Widerstandsfähigkeit gegenüber der durch TNF- α vermittelten Zytotoxizität in Brustkrebszellen (Manna et al., 1998). Eine reduzierte MnSOD-Aktivität wird mit Diabetes mellitus Typ 1 (Pociot et al., 1993) und einigen Krebserkrankungen wie dem Prostatakarzinom (Woodson et al., 2003) und dem Pankreasadenokarzinom (Cullen et al., 2003b) in Zusammenhang gebracht. Allerdings ist eine gesteigerte Aktivität der MnSOD trotz allem kritisch zu betrachten. Beim Metabolisieren von O₂-Radikalen fällt H₂O₂ an, das erst von der Katalase und der Glutathionperoxidase in H₂O und O₂ umgewandelt werden muss (Fridovich, 1978). Bleibt nun H₂O₂ übrig, kann es in der durch Eisen katalysierten Haber-Weiss-Reaktion OH-Radikale bilden (Haber, 1934):



In Gegenwart von Eisen lässt sich der Reaktionsmechanismus mit der klassischen Fenton-Reaktion beschreiben (Fantone and Ward, 1982):



Insofern ist es von essentieller Bedeutung, dass ein Gleichgewicht zwischen den Enzymen besteht. Kann eine erhöhte MnSOD-Aktivität nicht mehr durch die Katalase

und die Glutathionperoxidase kompensiert werden, kommt es zu einer Anreicherung von OH-Radikalen, die Zellschäden verursachen. Dies wurde auch durch Scott et al. belegt, bei dem E.coli Bakterien mit erhöhter SOD-, aber normaler Katalase- und Glutathionperoxidaseaktivität schneller an oxidativem Stress starben als die Kontrollen (Scott et al., 1987). Auch steigern hohe SOD-Spiegel die Anfälligkeit gegenüber ionisierender Strahlung (Scott et al., 1989).

Kontrovers wird ebenfalls über Polymorphismen im MnSOD-Gen diskutiert. Inzwischen konnte eine große Anzahl von Polymorphismen im MnSOD-Gen ausfindig gemacht werden, wobei die häufigste genetische Variante die Ala16Val ist. In der kaukasischen Bevölkerung sind die Allele mit jeweils 50% verteilt (Ambrosone et al., 1999), während das Val-Allel mit 80% in der japanischen Bevölkerung repräsentiert ist (Shimoda-Matsubayashi et al., 1996). Hier führt eine Punktmutation in der mitochondrialen Zielsequenz des Exons 2 (GCT \leftrightarrow GTT) zu einem Einbau von Alanin oder Valin an Position 9 und damit zu einer Veränderung der Sekundärstruktur in eine α -Helix bei der Ala-Variante oder einer β -Faltblatt bei der Val-Variante (Shimoda-Matsubayashi et al., 1996) (Sutton et al., 2003). Die β -Faltblattstruktur verursacht einen gestörten Transport in die Mitochondrien und beeinträchtigt die Funktion des Enzyms um ca. 40% (Sutton et al., 2003). Folglich verlieren die Mitochondrien an Kapazität, oxidativen Stress abzufangen, was zu Oxidation von Proteinen bis hin zu Mutationen der mitochondrialen DNA führt (Rosenblum et al., 1996). Dies legt nahe, dass die Val-Variante ursächlich für bestimmte Erkrankungen sein müsste. Epidemiologische Daten sind aber widersprüchlich, da beide Varianten verschiedenen Erkrankungen zugesprochen werden. Zum einen scheint die Val-Variante ein Risikofaktor für das Bronchial- (Wang et al., 2001) (Zejnilovic et al., 2009) und Blasen-Karzinom (Hung et al., 2004) sowie für die Entstehung einer alkoholischen Lebererkrankung (Roy et al., 2016) zu sein. Auf der anderen Seite soll die Ala-Variante die Entwicklung des Mamma- (Ambrosone et al., 1999) (Cox et al., 2006), Prostata- (Mao et al., 2010) (Ergen et al., 2007), Colon- (Stoehlmacher et al., 2002) und Hepatocellulären-Karzinoms (Nahon et al., 2009) sowie Morbus Parkinson (Shimoda-Matsubayashi et al., 1996), Motoneuronenerkrankung (Van Landeghem et al., 1999), Schizophrenie (Akyol et al., 2005) und die alkoholischen Lebererkrankung (Huang et al., 2016) (Degoul et al., 2001) begünstigen. Wiederum ließen sich Krankheitszusammenhänge in anderen Studien nicht nachweisen oder es zeigte sich sogar ein protektiver Effekt

(Qiu et al., 2010) (Silva et al., 2006) (Bag and Bag, 2008) (Stewart et al., 2002) (Hori et al., 2000).

Beim Ile58Thr-Polymorphismus im Exon 3 führt eine Punktmutation in der Nukleotidposition 339 zum Einbau von Cytosin statt Thymin (ATA → ACA), so dass es an Position 58 des Proteins zu einem Austausch von Isoleucin zu Threonin kommt (Ho and Crapo, 1988). Dies beeinträchtigt den tetramerischen Aufbau des Enzyms und reduziert dessen Thermostabilität (Borgstahl et al., 1996). Ein Zusammenhang des Ile58Thr-Polymorphismus mit neurodegenerativen Erkrankungen wie Morbus Parkinson wird vermutet (Checkoway et al., 1998), konnte aber in einer deutschen Studie nicht gefunden werden (Grasbon-Frodl et al., 1999).

1.5. Fragestellung und Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit war es, funktionell relevante Polymorphismen in den Promotorregionen des Katalase- und MnSOD-Gens bei Patienten mit CP zu charakterisieren und mögliche Gen-Umwelt-Interaktionen aufzudecken. Dabei sollten folgende Fragen beantwortet werden:

1. Sind funktionell wirksame Polymorphismen in den Genen der CAT und MnSOD, die mit einer verminderten oxidativen Kapazität einhergehen, mit der Entwicklung der CP assoziiert?
2. Besteht ein Zusammenhang zwischen Umweltfaktoren wie Alkohol und Rauchen, die zu einem erhöhten Anfall von oxidativen Produkten führen und der durch die Polymorphismen bedingten verminderten Enzymaktivität?
3. Besteht eine Korrelation zwischen den etwaigen Polymorphismen und dem Krankheitsbeginn sowie der Schwere der Erkrankung?

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1. Datenerhebung bei Probanden

Die Rekrutierung der Studienteilnehmer erfolgte im Rahmen einer laufenden Studie zu den genetischen Ursachen der CP am Universitätsklinikum Mannheim.

In die Studie eingeschlossen wurden Patienten mit gesicherter CP, die einwilligungsfähig und mindestens 18 Jahre alt sind.

Die Diagnose "CP" musste durch histologische Gewebeuntersuchungen bei Patienten mit chirurgischen Eingriffen oder durch bildgebende Verfahren (Computertomographie, Kernspintomographie oder Endoskopische Retrograde Cholangiopankreatikographie) gesichert worden sein. Diese Untersuchungen waren nicht Bestandteil der Studie, sondern mussten im Rahmen der klinischen Diagnostik durchgeführt worden sein. Der Erkrankungsbeginn wurde als Zeitraum definiert, in dem erste klinische Symptome einer CP auftraten. Da angeborene Faktoren untersucht wurden, war es nicht notwendig, Kontrollen der gleichen Altersschichten zu benutzen. Als Kontrollen dienten gesunde anonyme Blutspender. Da die CP weiterhin, auf die Gesamtbevölkerung betrachtet, eine seltene Erkrankung ist, konnte bei der Rekrutierung von Kontrollen bei Abwesenheit klinischer Symptome mit großer Sicherheit davon ausgegangen werden, dass keine CP vorliegt. Auf eine apparative Diagnostik zum Ausschluss einer Pankreatitis konnte deshalb verzichtet werden. Bei den Kontrollen wurde nach schriftlicher Einverständniserklärung Blut für die üblichen Voruntersuchungen (Standardlabor, Blutuntersuchung auf Hepatitis A, B, C und HIV) abgenommen.

Das Studienprotokoll wurde durch die Ethikkommission der Fakultät für klinische Medizin Mannheim überprüft und genehmigt. Mittels elektronischem Datensystem des Universitätsklinikums Mannheim wurden alle in Frage kommenden Patienten, welche sich im Zeitraum von 1996 bis 2007 in internistischer oder chirurgischer Behandlung befanden, ermittelt. Die Rekrutierung fand von 2004 bis 2007 statt. Von diesen konnten 154 in die Studie aufgenommen werden. Diese wurden nach Aufklärung und schriftlichem Einverständnis in die Studie aufgenommen. Es erfolgte die Abnahme von 20ml Blut. Danach wurden die eingeschlossenen Patienten anhand eines stan-

dardisierten Fragebogens bezüglich demografischer Daten, Krankengeschichte, Begleiterkrankungen, Familie- und Medikamentenanamnese, möglichen Risikofaktoren, Rauch- und Trinkverhalten sowie psychischer Verfassung befragt. Für die Analyse der Merkmale wurden vorrangig Daten herangezogen, welche für das Gesamtkollektiv zur Verfügung standen. Daher wird nun lediglich auf bestimmte Merkmale näher eingegangen.

Die Diagnose einer alkoholischen CP wurde bei Personen mit mindestens einem der folgenden Kriterien diagnostiziert:

- Selbstbericht des Patienten über übermäßigen Alkoholkonsum als Ursache der Krankheit.
- Selbstbericht des Patienten über chronische Alkoholaufnahme von mindestens 80 g pro Tag bei Männern oder 40 g pro Tag bei Frauen für mehr als 2 Jahre.
- Selbstbericht des Patienten von niedrigeren Alkoholmengen mit anderen Merkmalen von Alkoholismus:
 - Sorge über Alkoholkonsum durch externe Berichte von Familienmitgliedern, Freunden oder anderen Ärzten, externen Patientenakten oder dem Patienten selbst
 - Morgendliches Trinken
 - Amnesie durch Ohnmachtsanfälle
 - Gefühl der Notwendigkeit das Trinken zu reduzieren

Nichtalkoholische Pankreatitis wurde in Abwesenheit der o.g. Kriterien diagnostiziert.

Als Raucher wurde definiert, wer mehr als ein Päckchen im Leben geraucht hat. Die Mengenangabe erfolgte in py (pack years). Die Einheit py entspricht der Zahl der täglich konsumierten Zigarettenspackungen (Inhalt 20 Zigaretten) multipliziert mit der Zahl der Raucherjahre. Durch diese konservative Einteilung ist ersichtlich, ob jemals größere Mengen geraucht wurden. Außerdem lässt sich eine klare Zuordnung schaffen. Gerade bei Ex-Rauchern oder Gelegenheitsrauchern gestaltet sich die Mengen-

einschätzung in py schwierig. Eine klare Aussage, ob mehr oder weniger als ein Päckchen im Leben geraucht wurde, kann von jedem Raucher, Nichtraucher oder Gelegenheitsraucher getroffen werden. So soll eine Verfälschung der Ergebnisse vermieden werden.

Nach Eingabe der Daten in die Datenbank wurden die Patienten falls nötig telefonisch kontaktiert, um Unklarheiten in den Fragebögen zu beseitigen. Falls notwendig wurden bei der Datenerhebung Krankenhausunterlagen angefordert oder betreuende Ärzte befragt.

Um das Gesamtkollektiv zu vergrößern, wurde die Datenbasis über Kollaborationspartner um Patienten aus Helsinki, Finnland (46 Patienten), Leipzig (290 Patienten) und Cluj-Napoca, Rumänien (93 Patienten) erweitert, von denen die entsprechenden Daten erhoben wurden. Als Kontrollgruppe dienten anonyme Blutspender aus Helsinki, Finnland (63 Patienten), Mannheim (200 Patienten) und Cluj-Napoca, Rumänien (94 Patienten).

Alle erhobenen Patientendaten wurden am Universitätsklinikum Mannheim gesammelt und verwaltet. Die Sicherheit der persönlichen Daten der Patienten und Kontrollen wurde durch ein "Honest-Broker"-System gewährleistet, d.h. den Patienten-/Kontrollmaterialien wurde von einem Mitarbeiter, der nicht mit anderen Aufgaben in der Studie betraut war, eine Nummer zugeteilt, die für die weiteren Untersuchungen der Proben im Labor benutzt wurde. Auf diese Weise war es den Mitarbeitern im Labor nicht möglich, von Ergebnissen auf Personen zurück zu schließen.

2.2. DNA-Gewinnung und -Lagerung

Den Studienteilnehmern wurden 20 ml Vollblut in EDTA-Röhrchen entnommen. Diese wurden bei Raumtemperatur innerhalb 24 Stunden aufgearbeitet. Zur DNA-Isolierung wurde der Gentra Puregene Kit der Firma Qiagen (QIAGEN GmbH Germany, QIAGEN Straße 1, 40724 Hilden) verwendet. Dabei handelt es sich um einen handelsüblichen DNA-Isolierungskit, der die Schritte Zellyse, Proteinpräzipitation und DNA-Präzipitation beinhaltet. Die isolierte DNA wurde dann in Tris-EDTA resuspendiert und bei 4°C gelagert (Farkas et al., 1996).

2.3. SNP-Genotypisierung

Die TaqMan® SNP Genotypisierung ist eine Polymerase Kettenreaktion (PCR)-basierte Methode, die es ermöglicht, mittels einer realtime PCR sogenannte Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) zu genotypisieren und ihre Allelfrequenz in einer Population zu bestimmen.

Hierzu werden fluoreszenzmarkierte Oligonukleotide eingesetzt, die allelspezifisch an komplementäre PCR-Produkte binden, welche den entsprechenden SNP enthalten. Die Oligonukleotide haben am 5'Ende einen fluoreszenzmarkierten Reporter und am 3'Ende einen nicht fluoreszierenden Quencher (Aaltonen et al.) gebunden, welcher das Signal des Reporters unterdrückt. Für jedes Assay werden also zwei allelspezifische Proben benötigt, die mit unterschiedlichen Fluorophoren (üblicherweise FAM, VIC oder TET) markiert sind.

Nach Abspaltung des Fluorophors durch die 5'→3'Exonukleaseaktivität der Taq-Polymerase bei der Synthese des Komplementärstranges während der PCR kommt es zur räumlichen Trennung des Quenchers und des Fluorophors und entsprechend zu einer Zunahme des Fluoreszenzsignals, das mittels eines Detektionsgerätes gemessen werden kann. Die Taq-Polymerase schneidet nur Oligonukleotide, die an das entsprechende Allel hybridisieren. Dementsprechend entspricht das Fluoreszenzsignal den Allelen in der Probe. Findet sich nach der Reaktion in einer Probe nur ein fluoreszentes Signal, ist die Probe für das entsprechende Allel homozygot. Finden sich beide fluoreszente Signale, liegt Heterozygosität für das entsprechende Allel vor. Für die beiden untersuchten SNPs (rs1001179 und rs4880) ist je ein fertiges Assay mit Primern und passenden fluoreszenzmarkierten Oligonukleotiden kommerziell erhältlich (rs1001179 Assay ID: C_11468118_10; rs4880 Assay ID: C_8709053_10; Applied Biosystems).

2.4. Untersuchung der genetischen Polymorphismen

2.4.1. Katalase

Der Katalase rs1001179-Polymorphismus (C262T) wurde mittels TaqMan® SNP Genotyping Assays (Applied Biosystems Inc., Foster City, CA, USA) auf dem ABI 7000 Real-Time PCR System (Applied Biosystems), wie von Abu-Amero und Kollegen beschrieben, untersucht (Abu-Amero et al., 2013).

Für den Nachweis von rs1001179 wurde die Assay-ID: C_11468118_10 verwendet. Die Reagenzien wurden von Applied Biosystems bezogen. Jede PCR-Reaktion wurde mit einem Gesamtvolumen von 25 µl durchgeführt und bestand aus 1X TaqMan® Genotyping Master Mix (Applied Biosystems), 1X SNP Genotyping Assay Mix und 20 ng DNA. Die Real-Time PCR wurde auf einem ABI 7000 Real Time PCR System unter Verwendung der empfohlenen Bedingungen durchgeführt, bestehend aus Inkubation bei 95 ° C für 10 min, gefolgt von 40 Zyklen, Denaturierung bei 92 ° C für 15 s und Extension bei 60 ° C für 1 min. Die VIC- und FAM-Fluoreszenzwerte der PCR-Produkte wurden bei 60 ° C für 1 min gemessen. Die Analyse der Fluoreszenz unter Verwendung der automatisierten 2-Farb-Allel-Diskriminierungs-Software auf ABI 7000 zeigte eine klare Diskriminierung aller Genotypen des CAT-Gens auf einem zweidimensionalen Graphen.

2.4.2. MnSOD

Der SOD2 rs4880-Polymorphismus [SOD2; (Applied Biosystems Inc., Foster City, CA, USA) wurde auf dem ABI 7000 Real-Time PCR System (Applied Biosystems) unter Verwendung des TaqMan® SNP Genotyping Assays (Applied Biosystems Inc., Foster City, CA, USA), wie von Abu-Amero und Kollegen beschrieben, untersucht (Abu-Amero et al., 2014).

Für den Nachweis von rs4880 wurde die Assay-ID: C_8709053_10 verwendet. Die Reagenzien wurden von Applied Biosystems geliefert. Jede PCR-Reaktion wurde in einem Gesamtvolumen von 25 µl durchgeführt und bestand aus 1X TaqMan® Genotyping Master Mix (Applied Biosystems), 1X SNP Genotyping Assay Mix und 20 ng DNA. Die Real-Time PCR wurde auf einer ABI 7000 unter Verwendung der empfohlenen Bedingungen durchgeführt, bestehend aus Inkubation bei 95 ° C für 10 min,

gefolgt von 40 Zyklen, Denaturierung bei 92 ° C für 15 s und Extension bei 60 ° C für 1 min. Die VIC- und FAM-Fluoreszenzwerte der PCR-Produkte wurden bei 60 ° C für 1 min gemessen. Die Analyse der Fluoreszenz unter Verwendung der automatisierten 2-Farb-Allel-Diskriminierungs-Software auf ABI 7000 zeigte eine klare Diskriminierung aller Genotypen des SOD2-Gens auf einem zweidimensionalen Graphen.

2.5. Gen-Umweltinteraktion

Zum Nachweis von Gen-Umwelt-Interaktionen wurde zunächst in den definierten Gruppen ACP/NACP und Raucher/Nichtraucher die Genotypen- und Allelverteilung verglichen und dann auf Unterschiede im Erkrankungsalter untersucht.

2.6. Statistische Auswertung

Zur Aufarbeitung der Patientendaten wurde mittels Microsoft Excel eine Datenbank erstellt, in welcher diskrete und stetige Merkmale erfasst wurden (Erkrankungsalter, Genotypenverteilung, Ätiologie, Raucherstatus, Geschlecht, Größe, Gewicht, BMI, Herkunftsland u.a.). Die statistische Auswertung wurde mit der Software SAS, Release 9.3 (SAS Institute Inc., New Carolina, USA) durchgeführt. Die grafische Aufarbeitung erfolgte mit Minitab 17 (Minitab Inc.).

Bei der deskriptiven Analyse wurden statistische Kenngrößen wie Mittelwerte, Mediane, Standardabweichungen, Minima und Maxima sowie prozentuale Häufigkeiten berechnet und in Diagrammen und Tabellen dargestellt. Mit Hilfe eines Wahrscheinlichkeitsnetzes kann überprüft werden, ob die Daten eines quantitativen Merkmals einer normalverteilten Grundgesamtheit entstammen. Ein Wahrscheinlichkeitsnetz ist eine grafische Anpassung der Verteilung für die zugrunde liegenden Daten. Hierbei werden die einzelnen Werte zusammen mit einer angepassten Verteilungslinie dargestellt. Des Weiteren liegt hier zur Beurteilung der Verteilungsanpassung eine Anderson-Darling-Statistik mit Schätzwerten der Verteilungsparameter vor.

Der p-Wert eines Hypothesentests zeigt an, ob die Nullhypothese verworfen werden kann. Dieser Wert kann zwischen 0 und 1 liegen. Mit Hilfe der Anderson-Darling Statistik kann somit bestimmt werden, ob Daten einer bestimmten Verteilung entsprechen, im vorliegenden Fall, ob Daten die Annahme der Normalverteilung rechtferti-

gen. Wenn der p-Wert kleiner ist als das vorab festgelegte Signifikanzniveau (i. d. R. 0,05 oder 0,10, in dem vorliegenden Fall 0,05), kann daraus gefolgert werden, dass die Daten von der angegebenen Verteilung abweichen (Minitab, Inc. (2014). Minitab-Statistiksoftware, Release 17 für Windows, State College, Pennsylvania.).

Zur Überprüfung auf Mittelwertunterschiede im Erkrankungsalter bei unabhängigen Stichproben diente bei annähernd normalverteilten Variablen der Student's T-Test. Zur grafischen Darstellung quantitativer Merkmale wurden Box-Plots verwendet. Unterschiede in der Verteilung der Genotypen und Allelfrequenzen wurde mittels eines Chi-Quadrat-Tests überprüft. Zum Vergleich des Erkrankungsalters in Abhängigkeit von mehreren Einflussvariablen oder bei mehr als 2 Gruppen wurden ein- und mehrfaktorielle Varianzanalysen durchgeführt. Die erforderlichen Voraussetzungen einer ANOVA wurden mit einem Test auf gleiche Varianzen (Levene-Test) und dem Test auf Normalverteilung (Anderson-Darling-Statistik) durchgeführt. Per Regressionsanalyse wurde anschließend ermittelt, mit welchen potentiellen Einflussfaktoren die Zielgröße Erkrankungsalter in Zusammenhang steht.

Für alle statistischen Tests wurde ein p-Wert $<0,05$ als signifikant gewertet.

3. ERGEBNISSE

3.1. Demographische Daten

3.1.1. Patientenkollektive

Es wurden 583 Patienten mit alkoholischer chronischer Pankreatitis (ACP) und nicht-alkoholischer chronischer Pankreatitis (NACP) und 357 bis dato gesunde Kontrollen in die Studie eingeschlossen. In die Fallgruppe wurden 461 Männer (79,1%) und 122 Frauen (20,9%) aufgenommen. Bei 470 Patienten lag eine ACP (80,6%), bei 113 eine NACP (19,4%) vor. 432 waren Raucher (74,1%), 78 Nichtraucher (13,4%) und bei 73 war kein Status bekannt (12,5%). 46 Patienten kamen aus Finnland (7,9%), 290 aus Leipzig (49,7%), 154 aus Mannheim (26,4%) und 93 aus Rumänien (16,0%). Bei 573 Patienten konnten Daten zum Erkrankungsalter und bei 372 anthropometrische Daten erhoben werden. Da es sich bei den Teilnehmern für die Kontrollgruppe um anonyme Blutspender handelte, sind abgesehen von den genetischen Daten nur Daten zum Herkunftsland bekannt. 63 kamen aus Finnland (17,7%), 200 aus Mannheim (56,0%) und 94 aus Rumänien (26,3%).

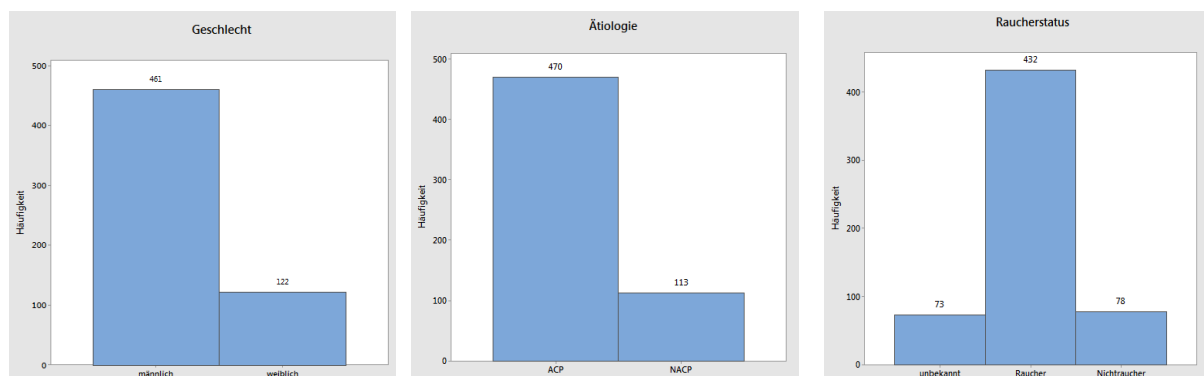


Abb. 3: Histogramm, Einteilung der Fallgruppe nach Geschlecht, Diagnose und Raucherstatus (Fallgruppe); Angegeben als Anzahl der Patienten.

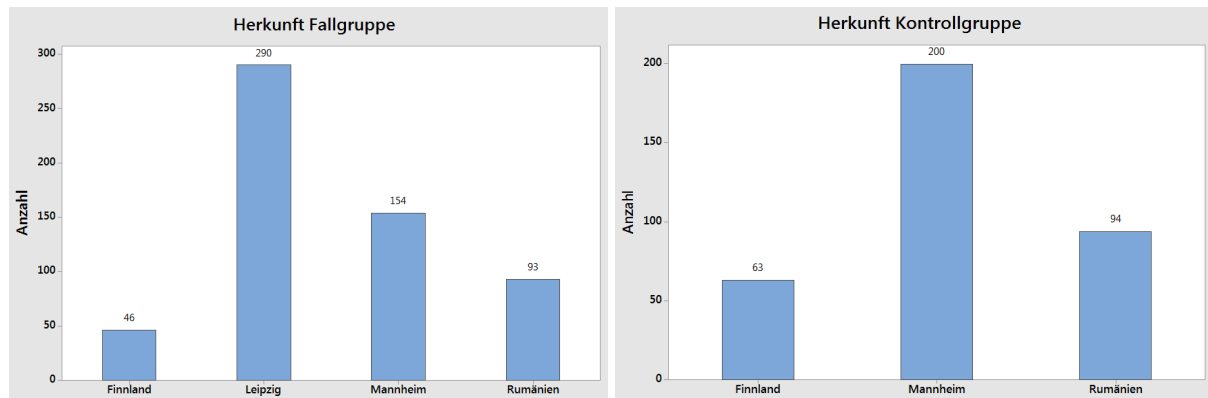


Abb. 4: Histogramm, Herkunft der Fall- und Kontrollgruppe; Angegeben als Anzahl der Fälle und Kontrollen.

3.1.2. Erkrankungsalter

Von den 583 Patienten konnte bei 573 das Alter bei Beginn der Erkrankung erfasst werden. Das Durchschnittsalter der 573 erkrankten Patienten lag bei 45,0 Jahren. 25% der Fallgruppe waren ≤ 36 Jahre. 50% der Fallgruppe waren zwischen 36 und 53 Jahren. 25% der Fallgruppe waren ≥ 53 Jahre. Der jüngste Patient war 1 Jahr, der älteste 81 Jahre.

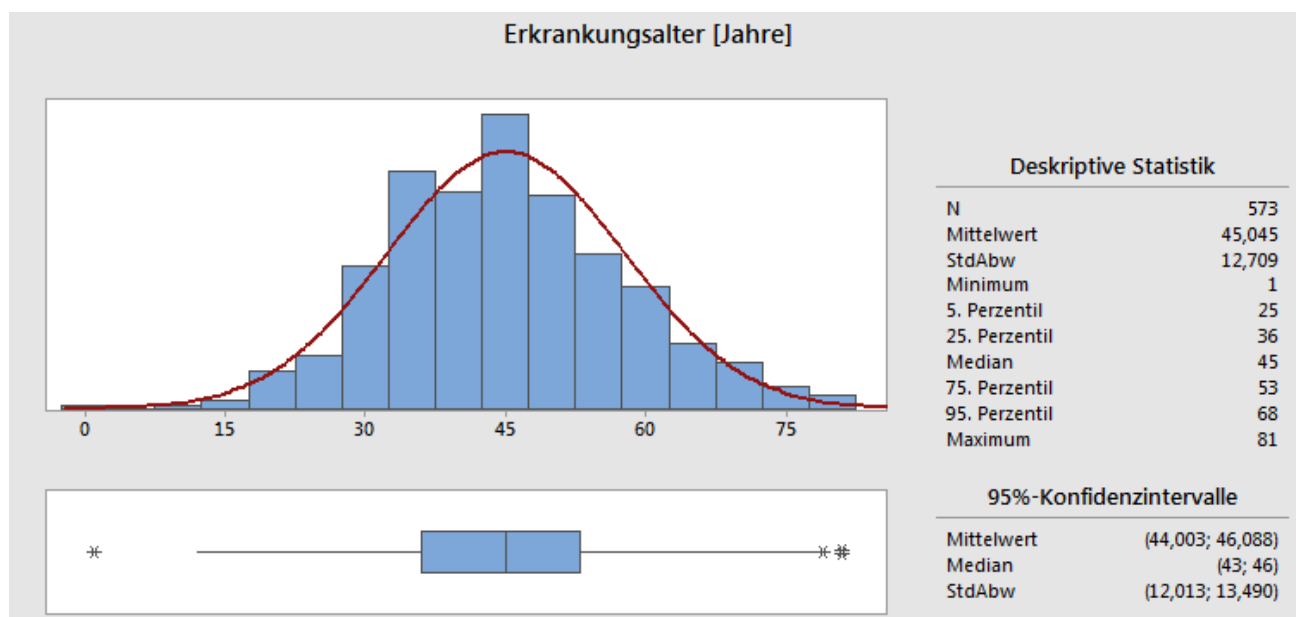


Abb. 5: Grafische Zusammenfassung des Erkrankungsalters (Fallgruppe); Angegeben als Anzahl der Patienten (N). StdAbw = Standardabweichung

3.1.3. Gewicht

Von den 583 Patienten konnte bei 372 das Gewicht zum Zeitpunkt der Datenerhebung erfasst werden. Das Durchschnittsgewicht der 372 erkrankten Patienten lag bei 70,6 kg. 25% der Fallgruppe wogen ≤ 60 kg. 50% der Fallgruppe wogen zwischen 60

und 80 kg. 25% der Fallgruppe wogen ≥ 80 kg. Der leichteste Patient war 37,6 kg, der schwerste 128 kg.

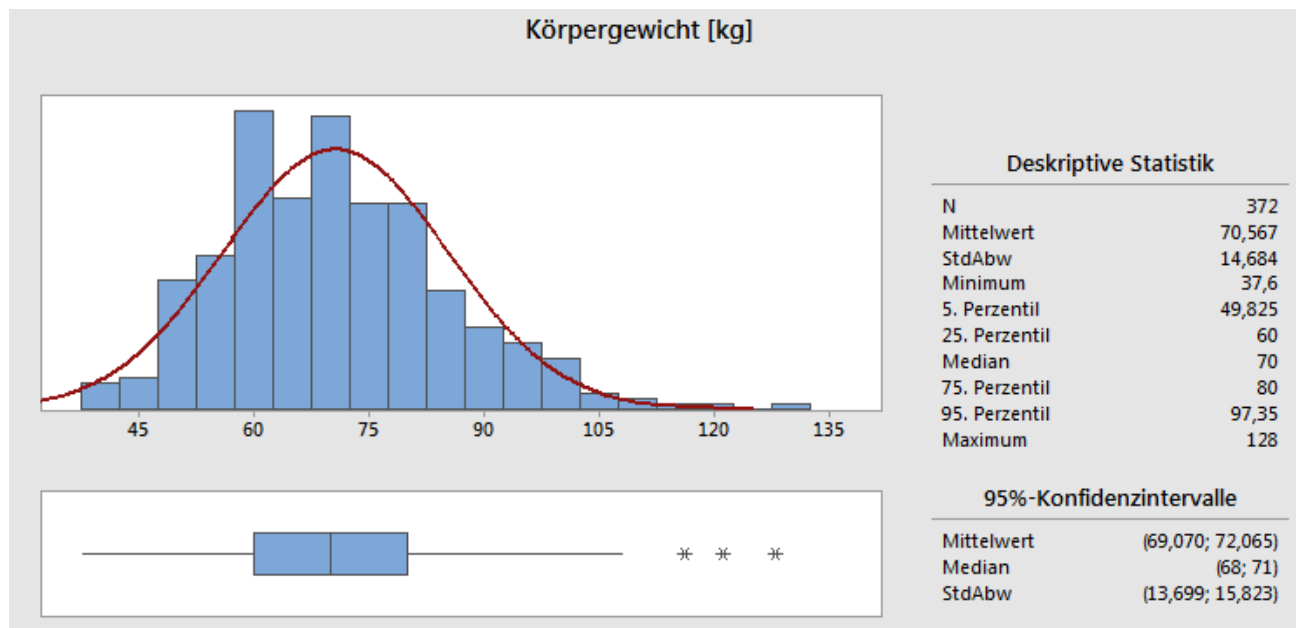


Abb. 6: Grafische Zusammenfassung des Gewichts (Fallgruppe); Angegeben als Anzahl der Patienten (N). StdAbw = Standardabweichung

3.1.4. Größe

Von den 583 Patienten konnte bei 372 die Größe zum Zeitpunkt der Datenerhebung erfasst werden. Die Durchschnittsgröße der 372 erkrankten Patienten lag bei 173,1 cm. 25% der Fallgruppe waren ≤ 168 cm. 50% der Fallgruppe waren zwischen 168 cm und 178 cm. 25% der Fallgruppe waren ≥ 178 cm. Der kleinste Patient war 147 cm, der größte 200 cm.

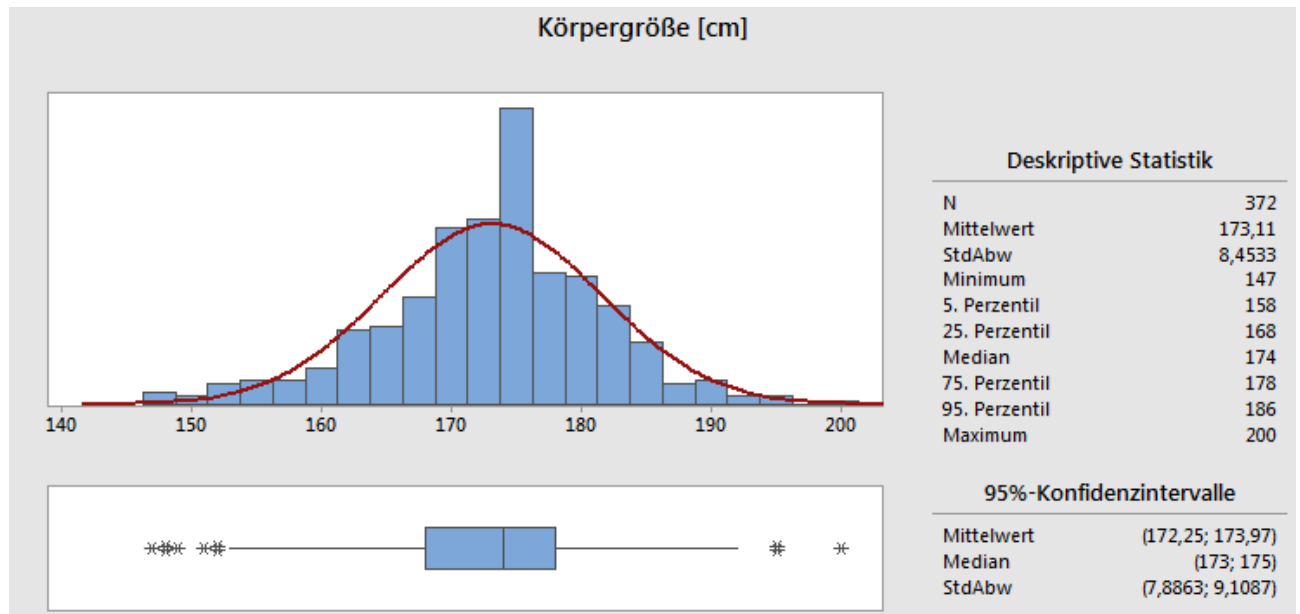


Abb. 7: Grafische Zusammenfassung der Größe (Fallgruppe); Angegeben als Anzahl der Patienten (N). StdAbw = Standardabweichung

3.1.5. BMI

Von den 583 Patienten konnte bei 370 der BMI zum Zeitpunkt der Datenerhebung erfasst werden. Der durchschnittliche BMI der 370 erkrankten Patienten lag bei 23,6 kg/m². 25% der Fallgruppe hatten einen BMI $\leq 20,2$ kg/m². 50% der Fallgruppe hatten einen BMI zwischen 20,2 kg/m² und 26,0 kg/m². 25% der Fallgruppe hatten einen BMI $\geq 26,0$ kg/m². Der niedrigste BMI war 13,7 kg/m², der höchste 45,4 kg/m².

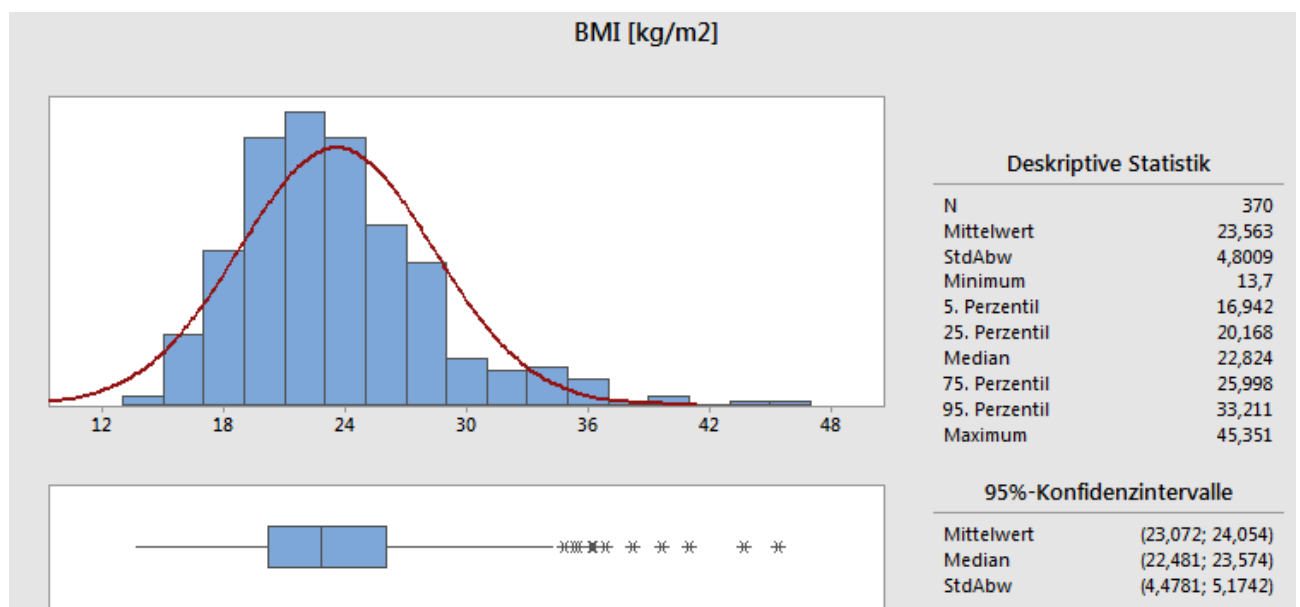


Abb. 8: Grafische Zusammenfassung des BMI (Fallgruppe); Angegeben als Anzahl der Patienten (N). StdAbw = Standardabweichung

Patienten 583													
ALKOHOL	ACP 470												ACP 470
	NACP 113												NACP 113
NIKOTIN	Raucher 380												Raucher 432
	Nichtraucher 28												Nichtraucher 78
GESCHLECHT	Unbekannt 62												Unbekannt 73
	Raucher 52												
CAT	Nichtraucher 50												
	Unbekannt 11												
SOD2	Mann 342	Frau 38	Mann 20	Frau 8	Mann 48	Frau 14	Mann 26	Frau 26	Mann 16	Frau 34	Mann 9	Frau 2	Mann 461
													Frau 122
SOD2	CC 212	CC 24	CC 11	CC 6	CC 21	CC 10	CC 15	CC 15	CC 10	CC 20	CC 5	CC 1	CC 350
	CT 105	CT 12	CT 9	CT 2	CT 23	CT 4	CT 7	CT 10	CT 5	CT 12	CT 4	CT 1	CT 194
SOD2	TT 25	TT 2	TT 0	TT 0	TT 4	TT 0	TT 4	TT 1	TT 1	TT 2	TT 0	TT 0	TT 39
SOD2	CC 88	CC 7	CC 6	CC 2	CC 14	CC 4	CC 3	CC 3	CC 4	CC 8	CC 1	CC 2	CC 142
	CT 183	CT 20	CT 7	CT 4	CT 23	CT 5	CT 19	CT 15	CT 8	CT 13	CT 6	CT 0	CT 303
SOD2	TT 71	TT 11	TT 7	TT 2	TT 11	TT 5	TT 4	TT 8	TT 4	TT 13	TT 2	TT 0	TT 138

Abb. 9: Übersicht Patientenkollektiv nach Ätiologie, Raucherstatus, Geschlecht und genetischen Merkmalen (Fallgruppe); Angegeben als Anzahl der Patienten

3.2. Genotypisierung

3.2.1. Genotypenverteilung der Katalase

3.2.1.1. Genotypenverteilung der Katalase bei Fällen und Kontrollen

Bei der Fallgruppe zeigte sich folgende Verteilung hinsichtlich des rs1001179-Polymorphismus im Katalase-Gen: 350 Patienten wiesen den Genotyp CC (60,0%), 194 den Genotyp CT (33,3%) und 39 den Genotyp TT (6,7%) auf.

In der Kontrollgruppe zeigte sich folgende Verteilung hinsichtlich des rs1001179-Polymorphismus im Katalase-Gen: 235 Patienten wiesen den Genotyp CC (65,8%), 101 den Genotyp CT (28,3%) und 21 den Genotyp TT (5,9%) auf.

Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht signifikant (Chi-Quadrat-Test, p-Wert = 0,20).

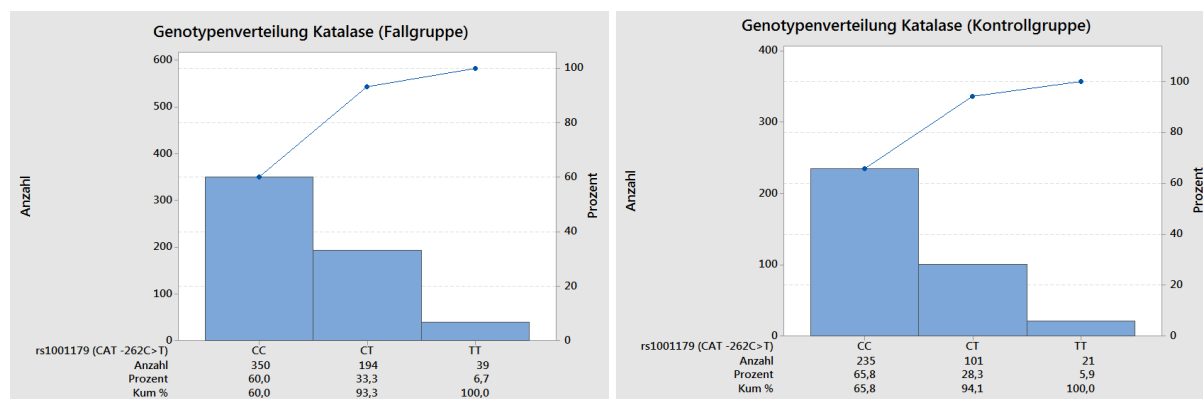


Abb. 10: Pareto-Diagramm, Genotypenverteilung Katalase (Fall- und Kontrollgruppe); Angegeben als Anzahl, Prozent und kumulierte Prozente (Kum%) der Fälle und Kontrollen.

3.2.1.2. Genotypenverteilung der Katalase und Geschlecht

Bei der Fallgruppe der männlichen Patienten zeigte sich folgende Verteilung hinsichtlich des rs1001179-Polymorphismus im Katalase-Gen: 274 Patienten wiesen den Genotyp CC (59,4%), 153 den Genotyp CT (33,2%) und 34 den Genotyp TT (7,4%) auf.

Bei der Fallgruppe der weiblichen Patienten zeigte sich folgende Verteilung hinsichtlich des rs1001179-Polymorphismus im Katalase-Gen: 76 Patienten wiesen den Genotyp CC (62,3%), 41 den Genotyp CT (33,6%) und 5 den Genotyp TT (4,1%) auf.

Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht signifikant (Chi-Quadrat-Test, p-Wert = 0,43).

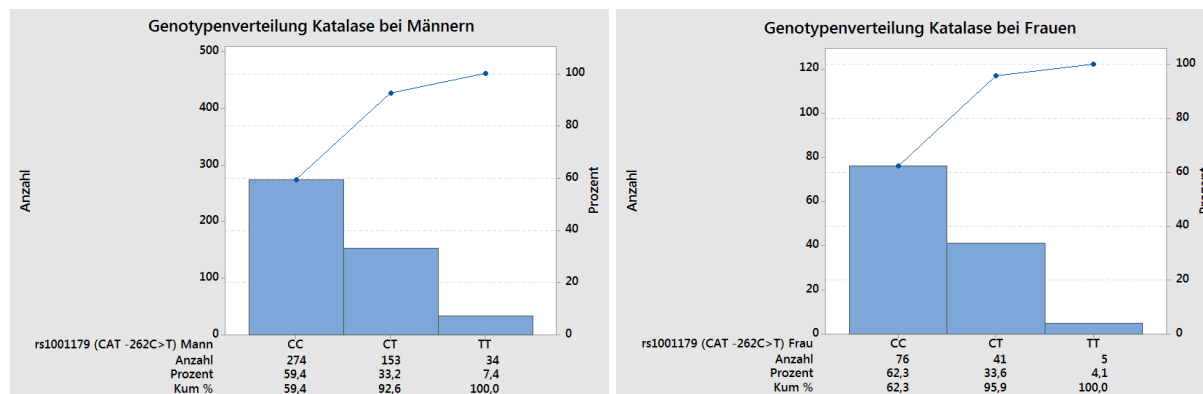


Abb. 11: Pareto-Diagramm, Genotypenverteilung Katalase nach Geschlecht (Fallgruppe); Angegeben als Anzahl, Prozent und kumulierte Prozente (Kum%) der Patienten.

3.2.1.3. Genotypenverteilung der Katalase und Ätiologie

Bei der Fallgruppe der Patienten mit einer ACP zeigte sich folgende Verteilung hinsichtlich des rs1001179-Polymorphismus im Katalase-Gen: 284 Patienten wiesen den Genotyp CC (60,4%), 155 den Genotyp CT (33,0%) und 31 den Genotyp TT (6,6%) auf.

Bei der Fallgruppe der Patienten mit einer NACP zeigte sich folgende Verteilung hinsichtlich des rs1001179-Polymorphismus im Katalase-Gen: 66 Patienten wiesen den Genotyp CC (58,4%), 39 den Genotyp CT (34,5%) und 8 den Genotyp TT (7,1%) auf.

Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht signifikant (Chi-Quadrat-Test, p-Wert = 0,92).

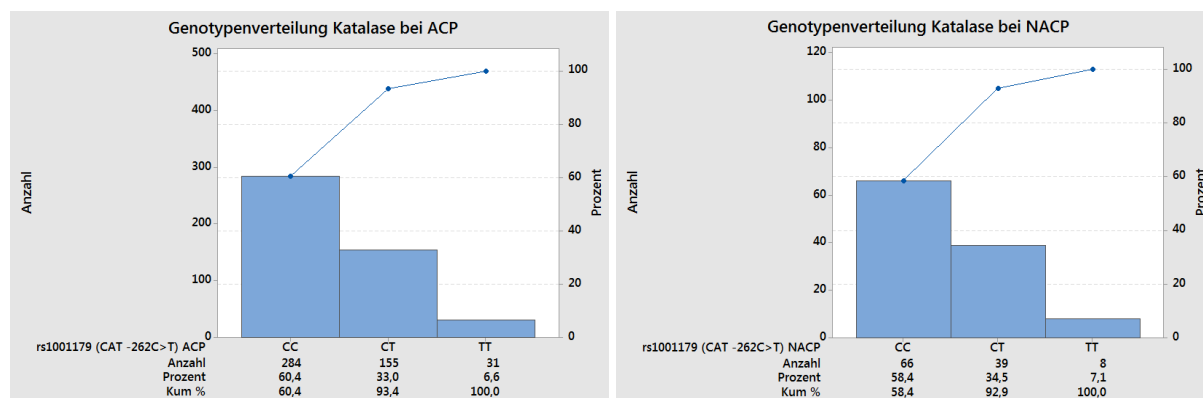


Abb. 12: Pareto-Diagramm, Genotypenverteilung Katalase nach Ätiologie (Fallgruppe); Angegeben als Anzahl, Prozent und kumulierte Prozente (Kum%) der Patienten.

3.2.1.4. Genotypenverteilung der Katalase und Raucherstatus

Bei der Fallgruppe der Raucher zeigte sich folgende Verteilung hinsichtlich des rs1001179-Polymorphismus im Katalase-Gen: 266 Patienten wiesen den Genotyp CC (61,6%), 134 den Genotyp CT (31,0%) und 32 den Genotyp TT (7,4%) auf.

Bei der Fallgruppe der Nichtraucher zeigte sich folgende Verteilung hinsichtlich des rs1001179-Polymorphismus im Katalase-Gen: 47 Patienten wiesen den Genotyp CC (60,3%), 28 den Genotyp CT (35,9%) und 3 den Genotyp TT (3,9%) auf.

Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht signifikant (Chi-Quadrat-Test, p-Wert = 0,42).

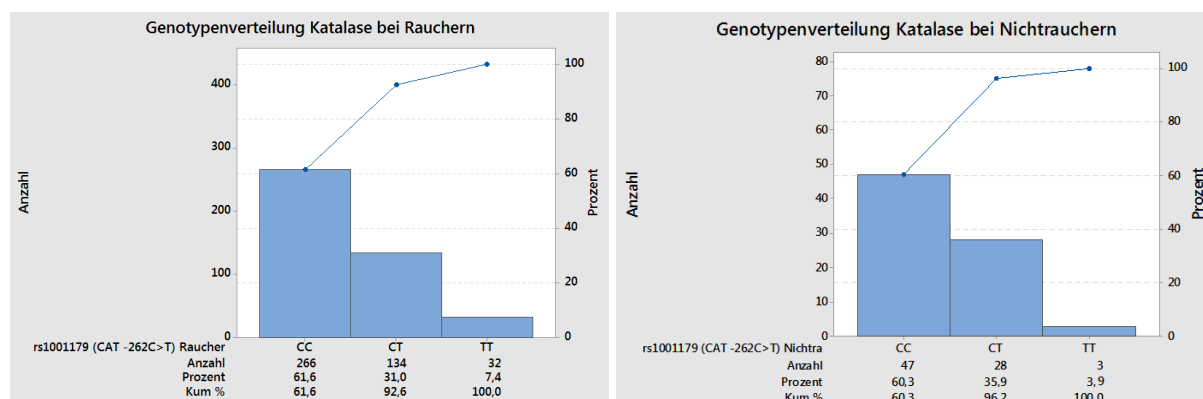


Abb. 13: Pareto-Diagramm, Genotypenverteilung Katalase nach Raucherstatus (Fallgruppe); Angegeben als Anzahl, Prozent und kumulierte Prozente (Kum%) der Patienten.

3.2.1.5. Genotypenverteilung der Katalase in Abhängigkeit von Ätiologie und Raucherstatus

Bei der Fallgruppe der Patienten mit einer ACP und positivem Raucherstatus zeigte sich folgende Verteilung hinsichtlich des rs1001179-Polymorphismus im Katalase-Gen: 236 Patienten wiesen den Genotyp CC (62,1%), 117 den Genotyp CT (30,8%) und 27 den Genotyp TT (7,1%) auf.

Bei der Fallgruppe der Patienten mit einer ACP und negativem Raucherstatus zeigte sich folgende Verteilung hinsichtlich des rs1001179-Polymorphismus im Katalase-Gen: 17 Patienten wiesen den Genotyp CC (60,7%), 11 den Genotyp CT (39,3%) und 0 den Genotyp TT (0,0%) auf.

Bei der Fallgruppe der Patienten mit einer NACP und positivem Raucherstatus zeigte sich folgende Verteilung hinsichtlich des rs1001179-Polymorphismus im Katalase-

Gen: 30 Patienten wiesen den Genotyp CC (57,7%), 17 den Genotyp CT (32,7%) und 5 den Genotyp TT (9,6%) auf.

Bei der Fallgruppe der Patienten mit einer NACP und negativem Raucherstatus zeigte sich folgende Verteilung hinsichtlich des rs1001179-Polymorphismus im Katalase-Gen: 30 Patienten wiesen den Genotyp CC (60,0%), 17 den Genotyp CT (34,0%) und 3 den Genotyp TT (6,0%) auf.

Die Unterschied zwischen den Gruppen waren nicht signifikant (Chi-Quadrat-Test, p-Wert = 0,75).

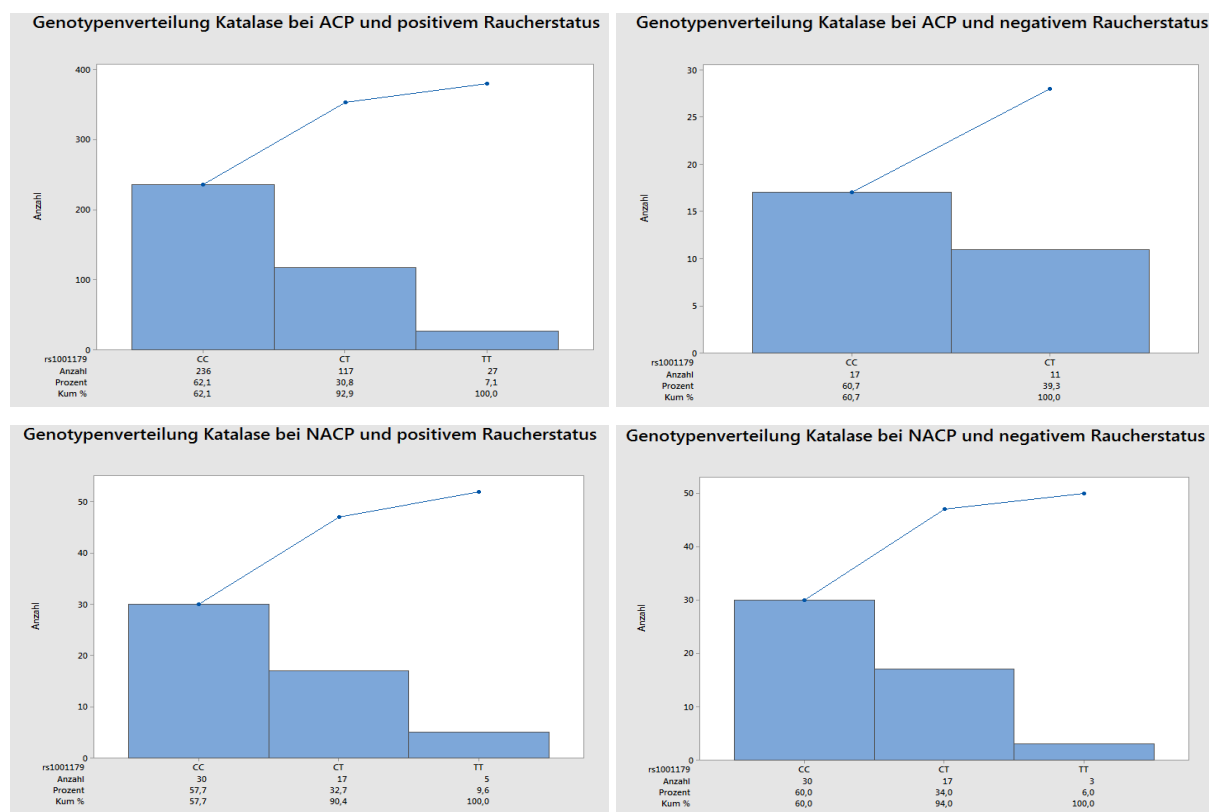


Abb. 14: Pareto-Diagramm, Genotypenverteilung Katalase nach Ätiologie und Raucherstatus (Fallgruppe); Angegeben als Anzahl, Prozent und kumulierte Prozente (Kum%) der Patienten.

3.2.2. Genotypenverteilung der MnSOD

3.2.2.1. Genotypenverteilung der MnSOD bei Fällen und Kontrollen

In der Fallgruppe zeigte sich folgende Verteilung hinsichtlich des rs4880-Polymorphismus im MnSOD-Gen: 142 Patienten wiesen den Genotyp CC (24,4%), 303 den Genotyp TC (52,0%) und 138 den Genotyp TT (23,7%) auf.

In der Kontrollgruppe zeigte sich folgende Verteilung hinsichtlich des rs4880-Polymorphismus im MnSOD-Gen: 99 Patienten wiesen den Genotyp CC (27,7%), 173 den Genotyp TC (48,5%) und 85 den Genotyp TT (23,8%) auf.

Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht signifikant (Chi-Quadrat-Test, p-Wert = 0,47).

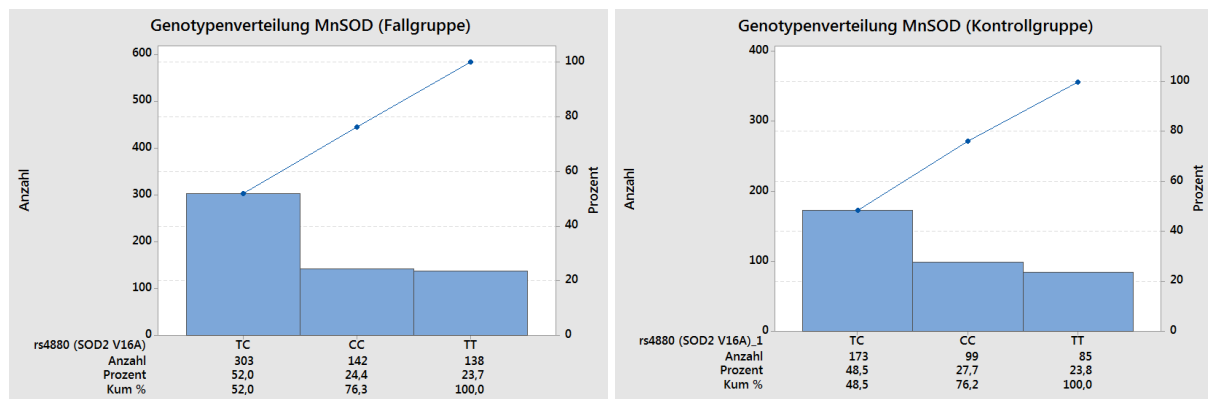


Abb. 15: Pareto-Diagramm, Genotypenverteilung MnSOD (Fall- und Kontrollgruppe); Angegeben als Anzahl, Prozent und kumulierte Prozente (Kum%) der Fälle und Kontrollen.

3.2.2.2. Genotypenverteilung der MnSOD und Geschlecht

Bei der Fallgruppe der männlichen Patienten zeigte sich folgende Verteilung hinsichtlich des rs4880-Polymorphismus im MnSOD-Gen: 116 Patienten wiesen den Genotyp CC (25,2%), 246 den Genotyp TC (53,4%) und 99 den Genotyp TT (21,5%) auf.

Bei der Fallgruppe der weiblichen Patienten zeigte sich folgende Verteilung hinsichtlich des rs4880-Polymorphismus im MnSOD-Gen: 26 Patienten wiesen den Genotyp CC (21,3%), 57 den Genotyp TC (46,7%) und 39 den Genotyp TT (32,0%) auf.

Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht signifikant (Chi-Quadrat-Test, p-Wert = 0,053).

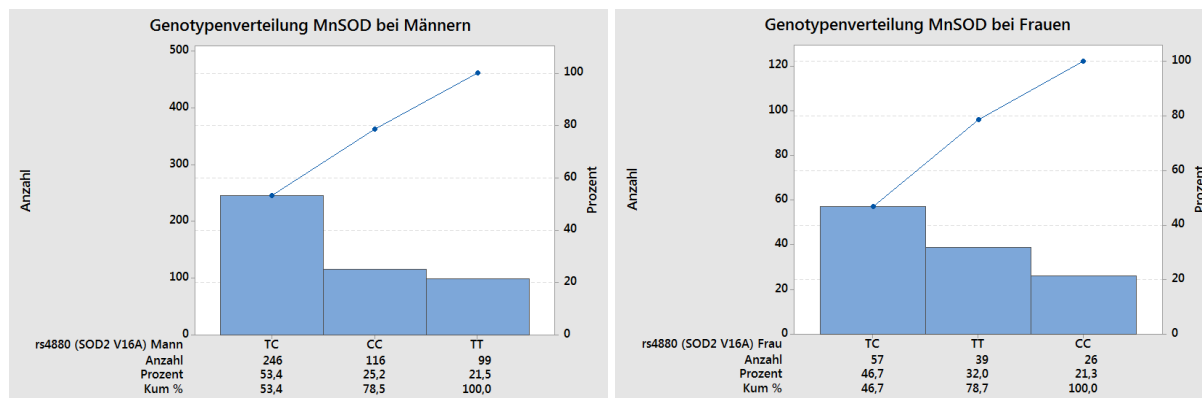


Abb. 16: Pareto-Diagramm, Genotypenverteilung MnSOD nach Geschlecht (Fallgruppe); Angegeben als Anzahl, Prozent und kumulierte Prozente (Kum%) der Patienten.

3.2.2.3. Genotypenverteilung der MnSOD und Ätiologie

Bei der Fallgruppe der Patienten mit einer ACP zeigte sich folgende Verteilung hinsichtlich des rs4880-Polymorphismus im MnSOD-Gen: 121 Patienten wiesen den Genotyp CC (25,7%), 242 den Genotyp TC (51,5%) und 107 den Genotyp TT (22,8%) auf.

Bei der Fallgruppe der Patienten mit einer NACP zeigte sich folgende Verteilung hinsichtlich des rs4880-Polymorphismus im MnSOD-Gen: 21 Patienten wiesen den Genotyp CC (18,6%), 61 den Genotyp TC (54,0%) und 31 den Genotyp TT (27,4%) auf.

Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht signifikant (Chi-Quadrat-Test, p-Wert = 0,23).

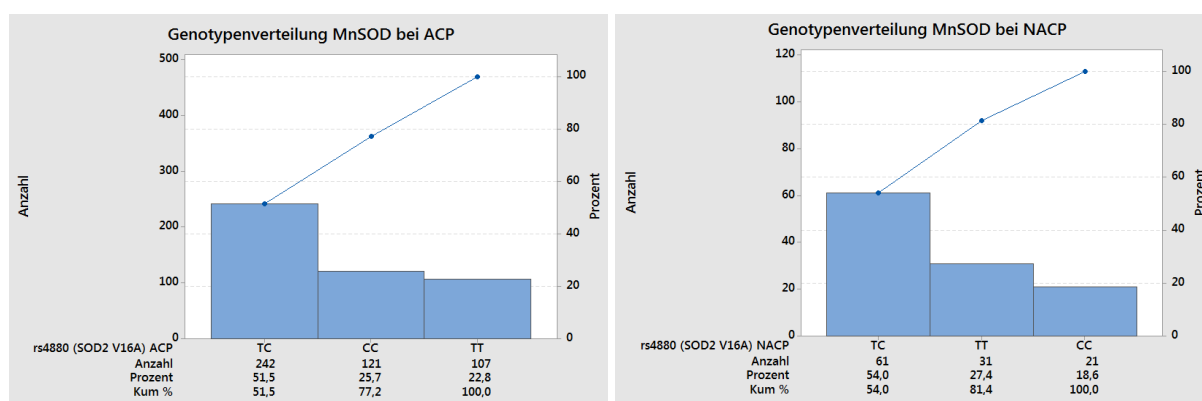


Abb. 17: Pareto-Diagramm, Genotypenverteilung MnSOD nach Ätiologie (Fallgruppe); Angegeben als Anzahl, Prozent und kumulierte Prozente (Kum%) der Patienten.

3.2.2.4. Genotypenverteilung der MnSOD und Raucherstatus

Bei der Fallgruppe der Raucher zeigte sich folgende Verteilung hinsichtlich des rs4880-Polymorphismus im MnSOD-Gen: 101 Patienten wiesen den Genotyp CC (23,4%), 237 den Genotyp TC (54,9%) und 94 den Genotyp TT (21,8%) auf.

Bei der Fallgruppe der Nichtraucher zeigte sich folgende Verteilung hinsichtlich des rs4880-Polymorphismus im MnSOD-Gen: 20 Patienten wiesen den Genotyp CC (25,6%), 32 den Genotyp TC (41,0%) und 26 den Genotyp TT (33,3%) auf.

Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren signifikant (Chi-Quadrat-Test, p-Wert = 0,04).

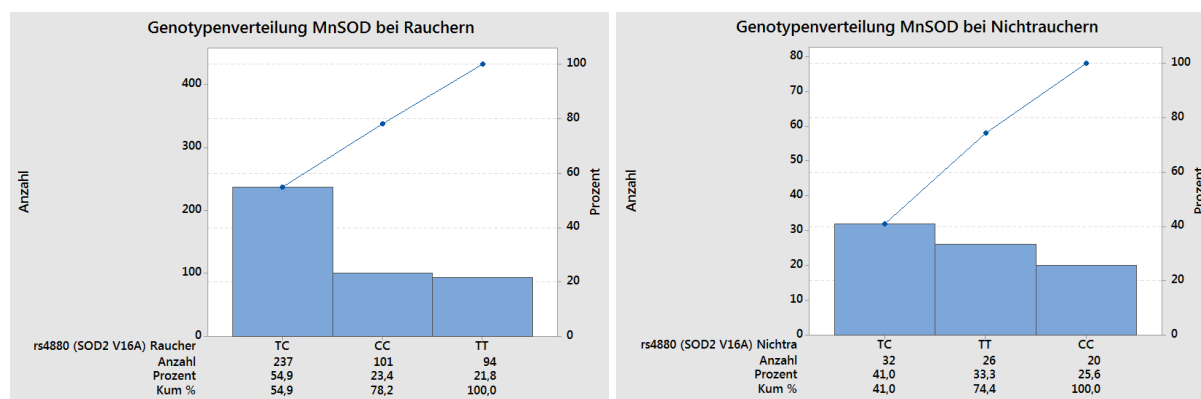


Abb. 18: Pareto-Diagramm, Genotypenverteilung MnSOD nach Raucherstatus (Fallgruppe); Angegeben als Anzahl, Prozent und kumulierte Prozente (Kum%) der Patienten.

Tabelle 2: Übersicht Genotypenverteilung Katalase und MnSOD nach Geschlecht, Raucherstatus und Ätiologie (Fallgruppe); CAT = Katalase; MnSOD = Mangansuperoxiddismutase

CAT	CC	CT	TT	Summe
Gesamt	350	194	39	583
Männer	274	153	34	461
Frauen	76	41	5	122
ACP	284	155	31	470
NACP	66	39	8	113
Raucher	266	134	32	432
Nichtraucher	47	28	3	78
Unbekannt	37	32	4	73
MnSOD	CC	TC	TT	Summe
Gesamt	142	303	138	583
Männer	116	246	99	461
Frauen	26	57	39	122
ACP	121	242	107	470
NACP	21	61	31	113
Raucher	101	237	94	432
Nichtraucher	20	32	26	78
Unbekannt	21	34	18	73

3.2.2.5. Genotypenverteilung der MnSOD in Abhängigkeit von Ätiologie und Raucherstatus

Bei der Fallgruppe der Patienten mit einer ACP und positivem Raucherstatus zeigte sich folgende Verteilung hinsichtlich des res480-Polymorphismus im MnSOD-Gen: 95 Patienten wiesen den Genotyp CC (25,0%), 203 den Genotyp TC (53,4%) und 82 den Genotyp TT (21,6%) auf.

Bei der Fallgruppe der Patienten mit einer ACP und negativem Raucherstatus zeigte sich folgende Verteilung hinsichtlich des res480-Polymorphismus im MnSOD-Gen: 8 Patienten wiesen den Genotyp CC (28,6%), 11 den Genotyp TC (39,3%) und 9 den Genotyp TT (32,1%) auf.

Bei der Fallgruppe der Patienten mit einer NACP und positivem Raucherstatus zeigte sich folgende Verteilung hinsichtlich des res480-Polymorphismus im MnSOD-Gen: 6

Patienten wiesen den Genotyp CC (11,5%), 34 den Genotyp TC (65,4%) und 12 den Genotyp TT (23,1%) auf.

Bei der Fallgruppe der Patienten mit einer NACP und negativem Raucherstatus zeigte sich folgende Verteilung hinsichtlich des rs480-Polymorphismus im MnSOD-Gen: 12 Patienten wiesen den Genotyp CC (24,0%), 21 den Genotyp TC (42,0%) und 17 den Genotyp TT (34,0%) auf.

Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht signifikant (Chi-Quadrat-Test, p-Wert = 0,08).

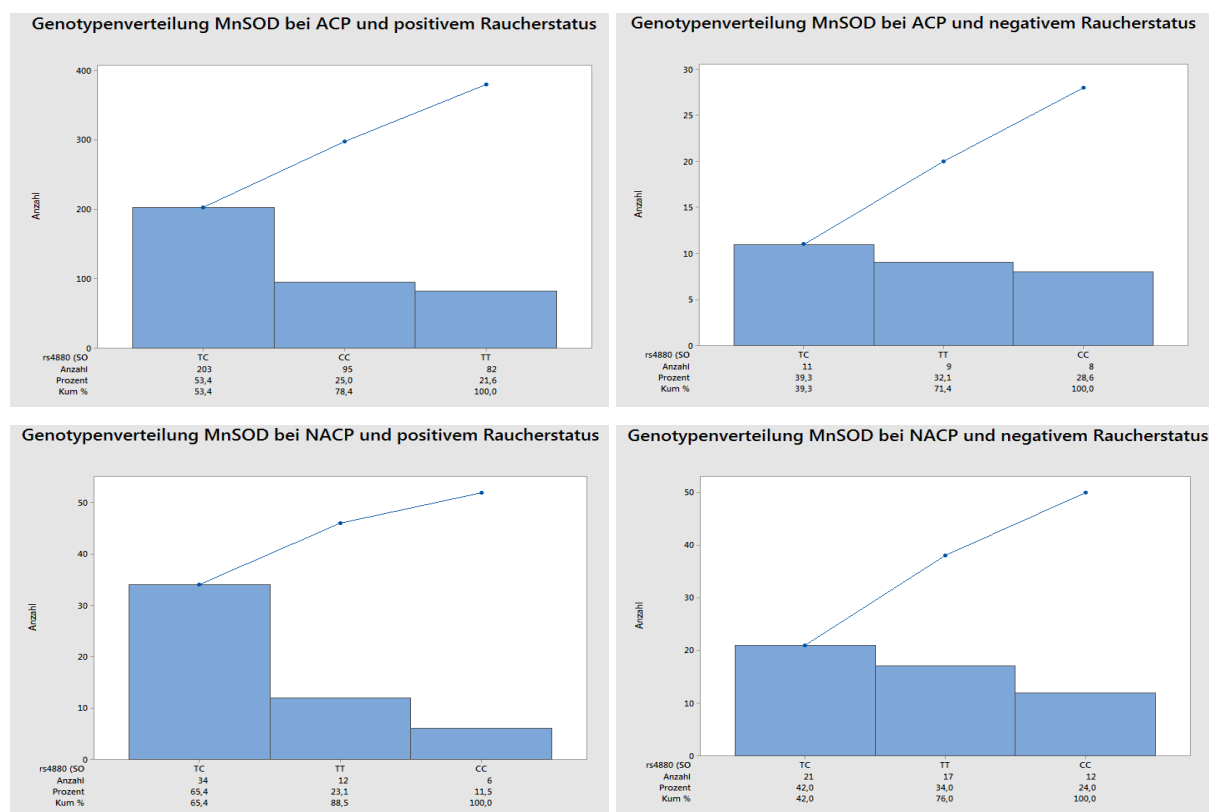


Abb. 19: Pareto-Diagramm, Genotypenverteilung MnSOD nach Ätiologie und Raucherstatus (Fallgruppe); Angegeben als Anzahl, Prozent und kumulierte Prozente (Kum%) der Patienten.

3.2.3. Kombinierte Genotypenverteilung Katalase und MnSOD

Tabelle 3 zeigt die kombinierte Genotypenverteilung für die Katalase und MnSOD bei Fällen und Kontrollen.

Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht signifikant (Chi-Quadrat-Test, p-Wert = 0,59).

Tabelle 3: Kombinierte Genotypenverteilung Katalase und MnSOD (Fall- und Kontrollgruppe); CAT = Katalase; SOD = Superoxiddismutase

	Fälle Kontrollen		Fälle Kontrollen		Fälle Kontrollen	
SOD/CAT	CC		CT		TT	
CC	82 (14,1%)	61 (17,1%)	51 (8,7%)	34 (9,5%)	9 (0,2%)	4 (1,1%)
TC	175 (30,0%)	115 (32,2%)	105 (18,9%)	47 (13,2%)	23 (3,9%)	11 (3,1%)
TT	93 (16,0%)	59 (16,5%)	38 (6,5%)	20 (5,6%)	7 (1,2%)	6 (1,7%)
Kontrollsumme	350 (60,0%)	235 (65,8%)	194 (33,3%)	101 (28,3%)	39 (6,7%)	21 (5,9%)
						583 (100%)
						357 (100%)

3.3. Allelverteilung

3.3.1. Allelverteilung der Katalase

3.3.1.1. Allelverteilung der Katalase bei Fällen und Kontrollen

Bei der Fallgruppe zeigte sich folgende Allelverteilung im Katalase-Gen: 447 Patienten wiesen das C-Allel (76,7%) und 136 das T-Allel (23,3%) auf.

Bei der Kontrollgruppe zeigte sich folgende Allelverteilung im Katalase-Gen: 285,5 Patienten wiesen das C-Allel (80,0%) und 71,5 das T-Allel (20,0%) auf.

Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht signifikant (Chi-Quadrat-Test, p-Wert = 0,24).

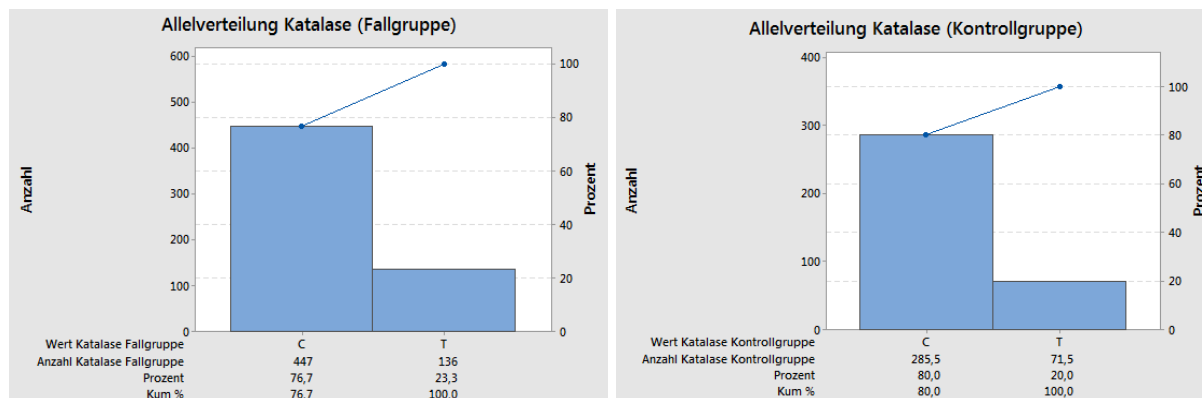


Abb. 20: Pareto-Diagramm, Allelverteilung Katalase (Fall- und Kontrollgruppe); Angegeben als Anzahl, Prozent und kumulierte Prozente (Kum%) der Fälle und Kontrollen.

3.3.1.2. Allelverteilung der Katalase und Geschlecht

Bei der Fallgruppe der Männer zeigte sich folgende Allelverteilung im Katalase-Gen: 350,5 Patienten wiesen das C-Allel (76,0%) und 110,5 das T-Allel (24,0%) auf.

Bei der Fallgruppe der Frauen zeigte sich folgende Allelverteilung im Katalase-Gen: 96,5 Patienten wiesen das C-Allel (79,1%) und 25,5 das T-Allel (20,9%) auf.

Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht signifikant (Chi-Quadrat-Test, p-Wert = 0,48).

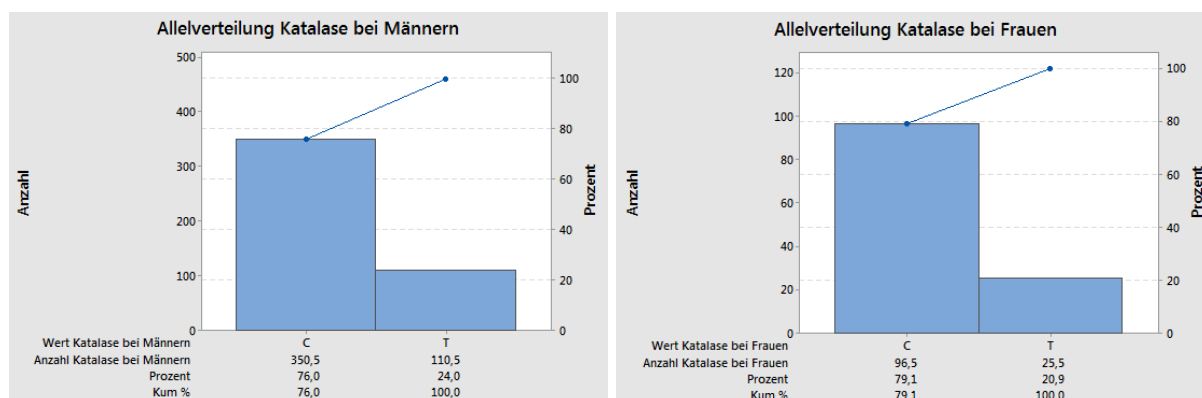


Abb. 21: Pareto-Diagramm, Allelverteilung Katalase nach Geschlecht (Fallgruppe); Angegeben als Anzahl, Prozent und kumulierte Prozente (Kum%) der Patienten.

3.3.1.3. Allelverteilung der Katalase und Ätiologie

Bei der Fallgruppe der Patienten mit einer ACP zeigte sich folgende Allelverteilung im Katalase-Gen: 361,5 Patienten wiesen das C-Allel (76,9%) und 108,5 das T-Allel (23,1%) auf.

Bei der Fallgruppe der Patienten mit einer NACP zeigte sich folgende Allelverteilung im Katalase-Gen: 85,5 Patienten wiesen das C-Allel (75,7%) und 27,5 das T-Allel (24,3%) auf.

Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht signifikant (Chi-Quadrat-Test, p-Wert = 0,78).

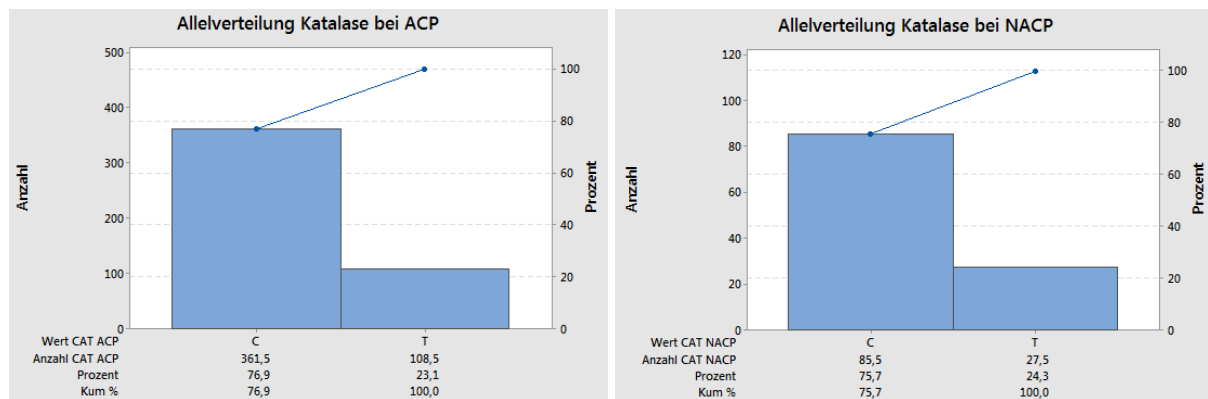


Abb. 22: Pareto-Diagramm, Allelverteilung Katalase nach Ätiologie (Fallgruppe); Angegeben als Anzahl, Prozent und kumulierte Prozente (Kum%) der Patienten.

3.3.1.4. Allelverteilung der Katalase und Raucherstatus

Bei der Fallgruppe der Raucher zeigte sich folgende Allelverteilung im Katalase-Gen: 333 Patienten wiesen das C-Allel (77,1%) und 99 das T-Allel (22,9%) auf.

Bei der Fallgruppe der Nichtraucher zeigte sich folgende Allelverteilung im Katalase-Gen: 61 Patienten wiesen das C-Allel (78,2%) und 17 das T-Allel (21,8%) auf.

Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht signifikant (Chi-Quadrat-Test, p-Wert = 0,83).

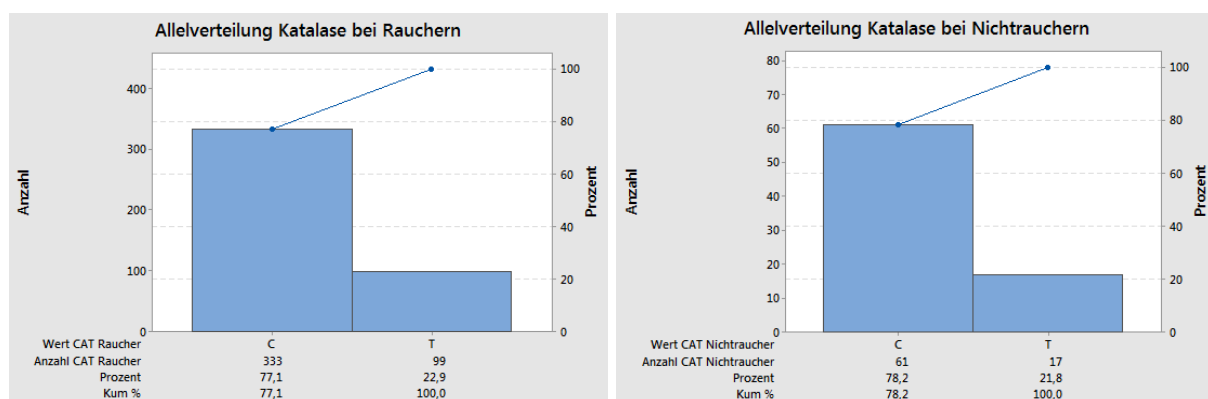


Abb. 23: Pareto-Diagramm, Allelverteilung Katalase nach Raucherstatus (Fallgruppe); Angegeben als Anzahl, Prozent und kumulierte Prozente (Kum%) der Patienten.

3.3.1.5. Allelverteilung der Katalase in Abhängigkeit von Ätiologie und Raucherstatus

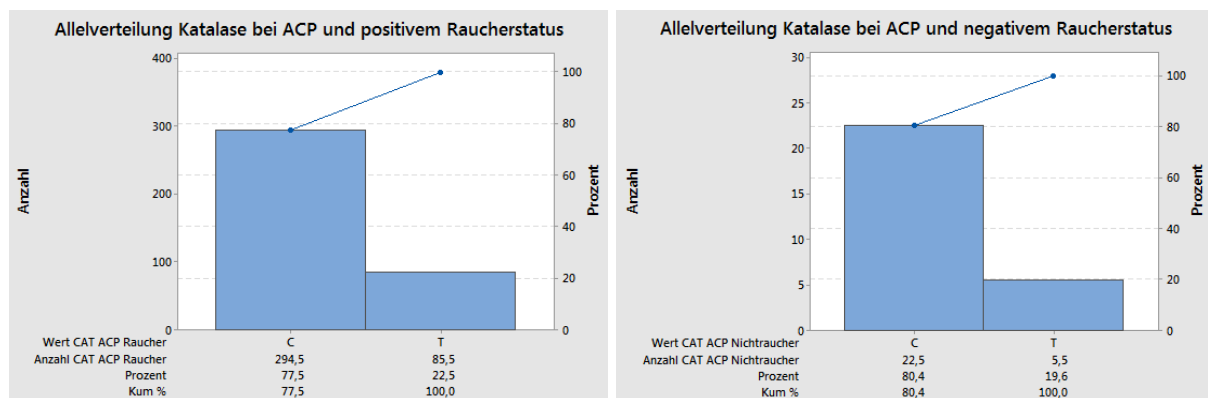
Bei der Fallgruppe der Patienten mit einer ACP und positivem Raucherstatus zeigte sich folgende Allelverteilung im Katalase-Gen: 294,5 Patienten wiesen das C-Allel (77,5%) und 85,5 das T-Allel (22,5%) auf.

Bei der Fallgruppe der Patienten mit einer ACP und negativem Raucherstatus zeigte sich folgende Allelverteilung im Katalase-Gen: 22,5 Patienten wiesen das C-Allel (80,4%) und 5,5 das T-Allel (19,6%) auf.

Bei der Fallgruppe der Patienten mit einer NACP und positivem Raucherstatus zeigte sich folgende Allelverteilung im Katalase-Gen: 38,5 Patienten wiesen das C-Allel (74,0%) und 13,5 das T-Allel (26,0%) auf.

Bei der Fallgruppe der Patienten mit einer NACP und negativem Raucherstatus zeigte sich folgende Allelverteilung im Katalase-Gen: 38,5 Patienten wiesen das C-Allel (77,0%) und 11,5 das T-Allel (23,0%) auf.

Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht signifikant (Chi-Quadrat-Test, p-Wert = 0,92).



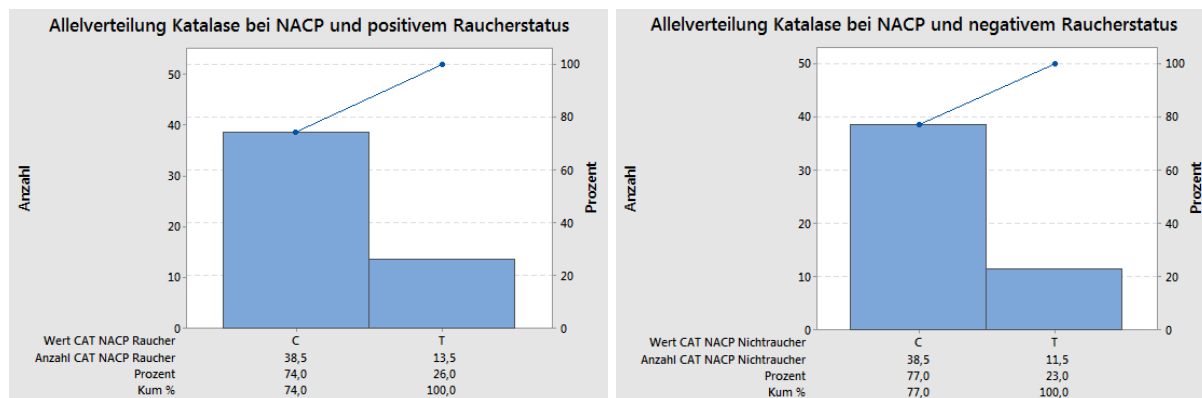


Abb. 24: Pareto-Diagramm, Allelverteilung Katalase nach Ätiologie und Raucherstatus (Fallgruppe); Angegeben als Anzahl, Prozent und kumulierte Prozente (Kum%) der Patienten.

3.3.2. Allelverteilung der MnSOD

3.3.2.1. Allelverteilung der MnSOD bei Fällen und Kontrollen

Bei der Fallgruppe zeigte sich folgende Allelverteilung im MnSOD-Gen: 293,5 Patienten wiesen das C-Allel (50,3%) und 289,5 das T-Allel (49,7%) auf.

Bei der Kontrollgruppe zeigte sich folgende Allelverteilung im MnSOD-Gen: 185,5 Patienten wiesen das C-Allel (52,0%) und 171,5 das T-Allel (48,0%) auf.

Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht signifikant (Chi-Quadrat-Test, p-Wert = 0,63).

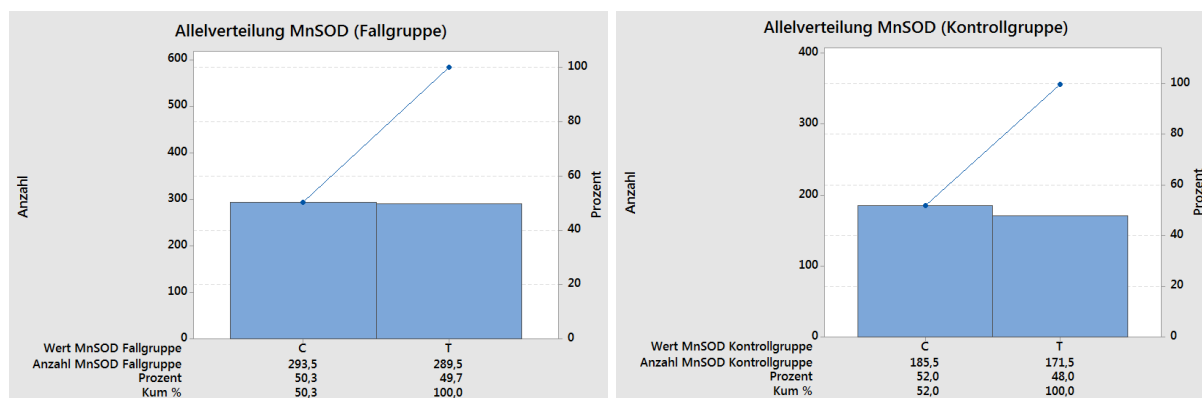


Abb. 25: Pareto-Diagramm, Allelverteilung MnSOD (Fall- und Kontrollgruppe); Angegeben als Anzahl, Prozent und kumulierte Prozente (Kum%) der Fälle und Kontrollen.

3.3.2.2. Allelverteilung der MnSOD und Geschlecht

Bei der Fallgruppe der Männer zeigte sich folgende Allelverteilung im MnSOD-Gen: 239 Patienten wiesen das C-Allel (51,8%) und 222 das T-Allel (48,2%) auf.

Bei der Fallgruppe der Frauen zeigte sich folgende Allelverteilung im MnSOD-Gen: 54,5 Patienten wiesen das C-Allel (44,7%) und 67,5 das T-Allel (55,3%) auf.

Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht signifikant (Chi-Quadrat-Test, p-Wert = 0,16).

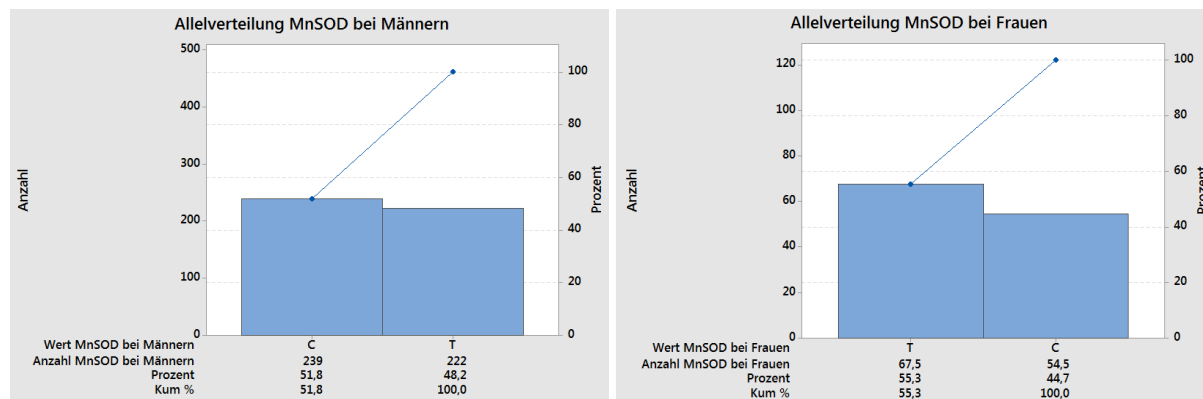


Abb. 26: Pareto-Diagramm, Allelverteilung MnSOD nach Geschlecht (Fallgruppe); Angegeben als Anzahl, Prozent und kumulierte Prozente (Kum%) der Patienten.

3.3.2.3. Allelverteilung der MnSOD und Ätiologie

Bei der Fallgruppe der Patienten mit einer ACP zeigte sich folgende Allelverteilung im MnSOD-Gen: 242 Patienten wiesen das C-Allel (51,5%) und 228 das T-Allel (48,5%) auf.

Bei der Fallgruppe der Patienten mit einer NACP zeigte sich folgende Allelverteilung im MnSOD-Gen: 51,5 Patienten wiesen das C-Allel (45,6%) und 61,5 das T-Allel (54,4%) auf.

Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht signifikant (Chi-Quadrat-Test, p-Wert = 0,26).

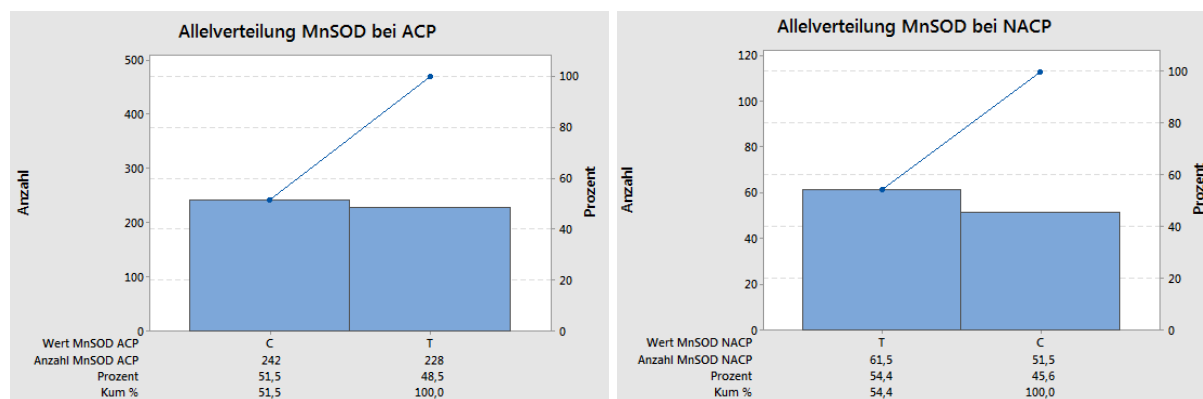


Abb. 27: Pareto-Diagramm, Allelverteilung MnSOD nach Ätiologie (Fallgruppe); Angegeben als Anzahl, Prozent und kumulierte Prozente (Kum%) der Patienten.

3.3.2.4. Allelverteilung der MnSOD und Raucherstatus

Bei der Fallgruppe der Raucher zeigte sich folgende Allelverteilung im MnSOD-Gen: 219,5 Patienten wiesen das C-Allel (50,8%) und 212,5 das T-Allel (49,2%) auf.

Bei der Fallgruppe der Nichtraucher zeigte sich folgende Allelverteilung im MnSOD-Gen: 36 Patienten wiesen das C-Allel (46,2%) und 42 das T-Allel (53,9%) auf.

Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht signifikant (Chi-Quadrat-Test, p-Wert = 0,45).

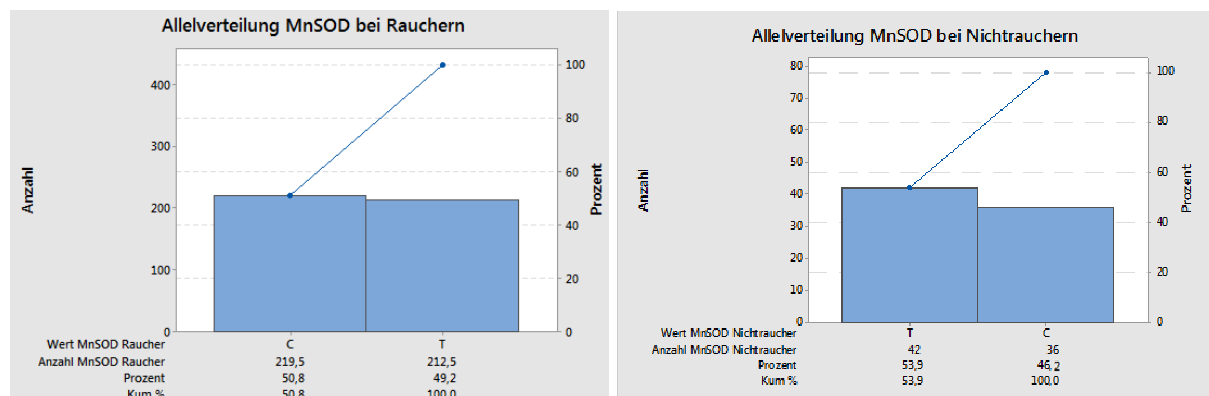


Abb. 28: Pareto-Diagramm, Allelverteilung MnSOD nach Raucherstatus (Fallgruppe); Angegeben als Anzahl, Prozent und kumulierte Prozente (Kum%) der Patienten.

3.3.2.5. Allelverteilung der MnSOD in Abhängigkeit von Ätiologie und Raucherstatus

Bei der Fallgruppe der Patienten mit einer ACP und positivem Raucherstatus zeigte sich folgende Allelverteilung im MnSOD-Gen: 196,5 Patienten wiesen das C-Allel (51,7%) und 183,5 das T-Allel (48,3%) auf.

Bei der Fallgruppe der Patienten mit einer ACP und negativem Raucherstatus zeigte sich folgende Allelverteilung im MnSOD-Gen: 13,5 Patienten wiesen das C-Allel (48,2%) und 14,5 das T-Allel (51,8%) auf.

Bei der Fallgruppe der Patienten mit einer NACP und positivem Raucherstatus zeigte sich folgende Allelverteilung im MnSOD-Gen: 23 Patienten wiesen das C-Allel (44,2%) und 29 das T-Allel (55,8%) auf.

Bei der Fallgruppe der Patienten mit einer NACP und negativem Raucherstatus zeigte sich folgende Allelverteilung im MnSOD-Gen: 22,5 Patienten wiesen das C-Allel (45,0%) und 27,5 das T-Allel (55,0%) auf.

Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht signifikant (Chi-Quadrat-Test, p-Wert = 0,64).

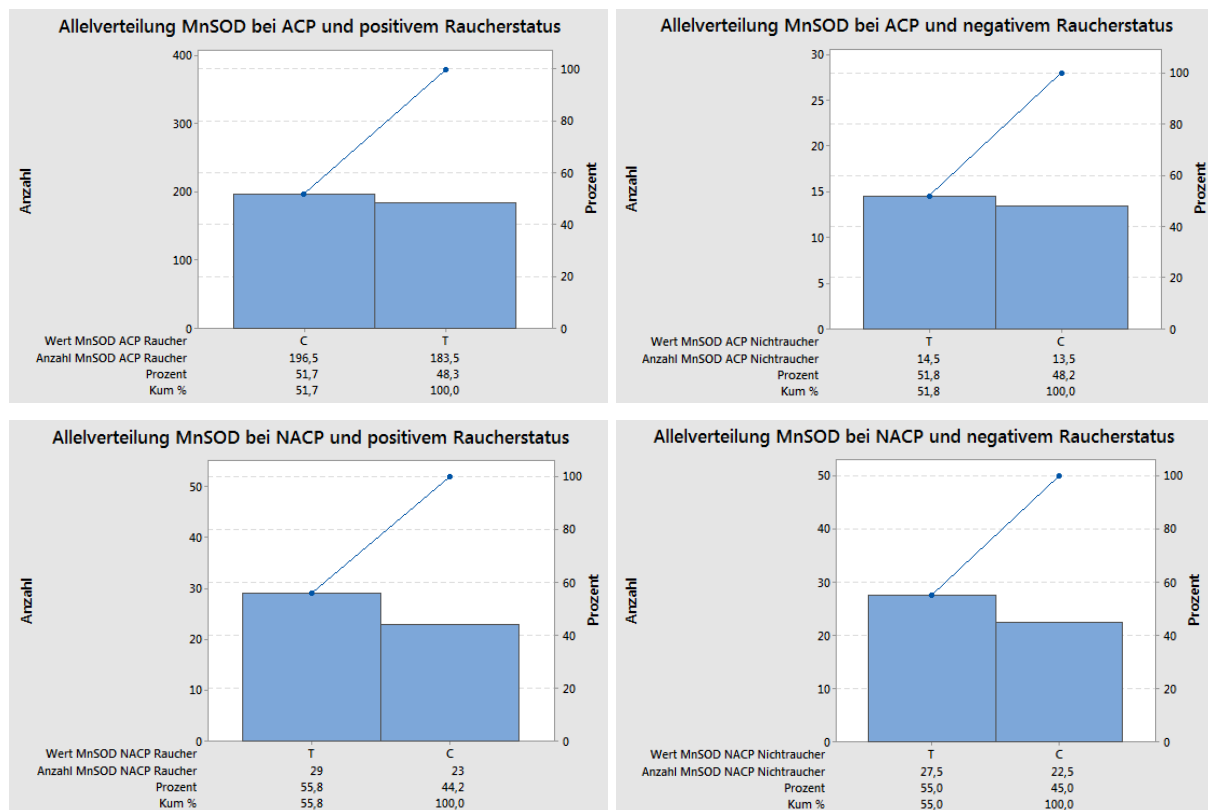


Abb. 29: Pareto-Diagramm, Allelverteilung MnSOD nach Ätiologie und Raucherstatus (Fallgruppe); Angegeben als Anzahl, Prozent und kumulierte Prozente (Kum%) der Patienten.

3.4. Erkrankungsalter

3.4.1. Erkrankungsalter in Abhängigkeit von Geschlecht, Ätiologie und Raucherstatus

3.4.1.1. Erkrankungsalter und Geschlecht

Von den 583 Patienten konnte bei 573 Daten zum Erkrankungsalter und Geschlecht erhoben werden.

Gruppe 1 bestand aus 455 männlichen Patienten. Das durchschnittliche Erkrankungsalter lag bei $44,8 \pm 11,6$ Jahren. Der jüngste Patient war 15 Jahre, der älteste 81 Jahre.

Gruppe 2 bestand aus 118 weiblichen Patienten. Das durchschnittliche Erkrankungsalter lag bei $46,2 \pm 16,4$ Jahren. Der jüngste Patient war 1 Jahr, der älteste 81 Jahre.

Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht signifikant (T-Test, p-Wert = 0,39).

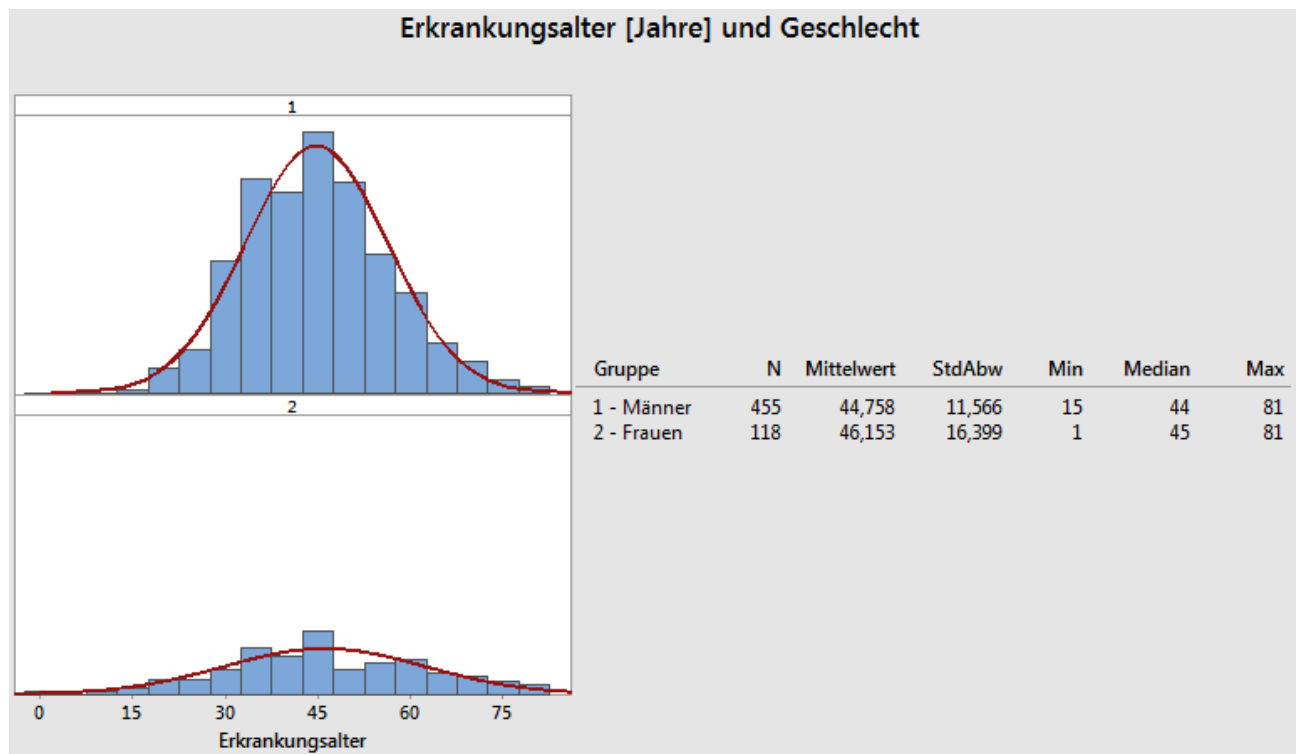


Abb. 30: Grafische Zusammenfassung des Erkrankungsalters nach Geschlecht (Fallgruppe); Angegeben als Anzahl der Patienten (N). Max = Maximum; Min = Minimum; StdAbw = Standardabweichung

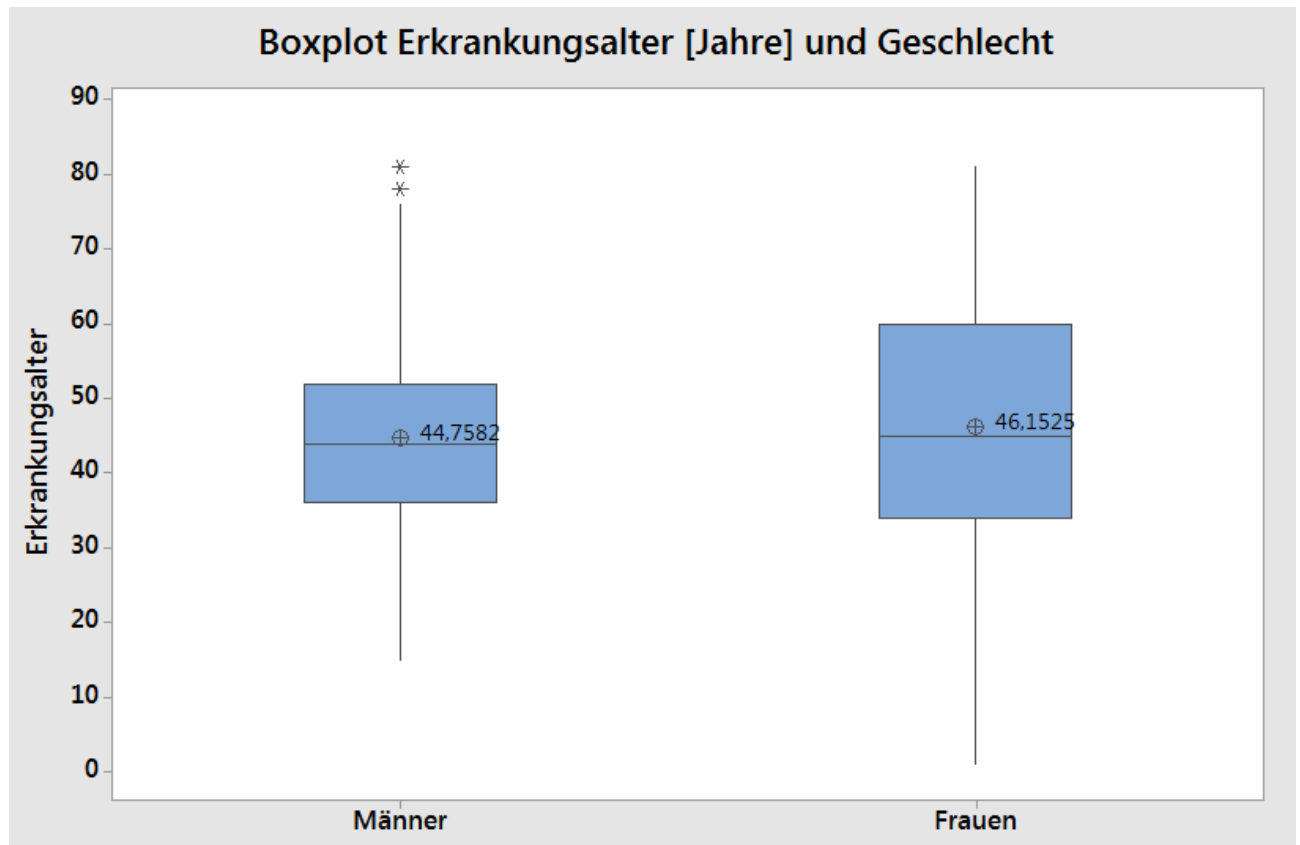


Abb. 31: Boxplot des Erkrankungsalters nach Geschlecht (Fallgruppe); Angegeben als Anzahl der Einzel- und Mittelwerte der Patienten.

3.4.1.2. Erkrankungsalter und Ätiologie

Von den 583 Patienten konnte bei 573 Daten zum Erkrankungsalter und Ätiologie der Pankreatitis erhoben werden.

Gruppe 1 bestand aus 468 Patienten mit einer ACP. Das Durchschnittsalter lag bei $45,0 \pm 11,1$ Jahren. Der jüngste Patient war 18 Jahre, der älteste 81 Jahre.

Gruppe 2 bestand aus 105 Patienten mit einer NACP. Das Durchschnittsalter lag bei $45,2 \pm 18,2$ Jahren. Der jüngste Patient war 1 Jahr, der älteste 79 Jahre.

Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht signifikant (T-Test, p-Wert = 0,90).

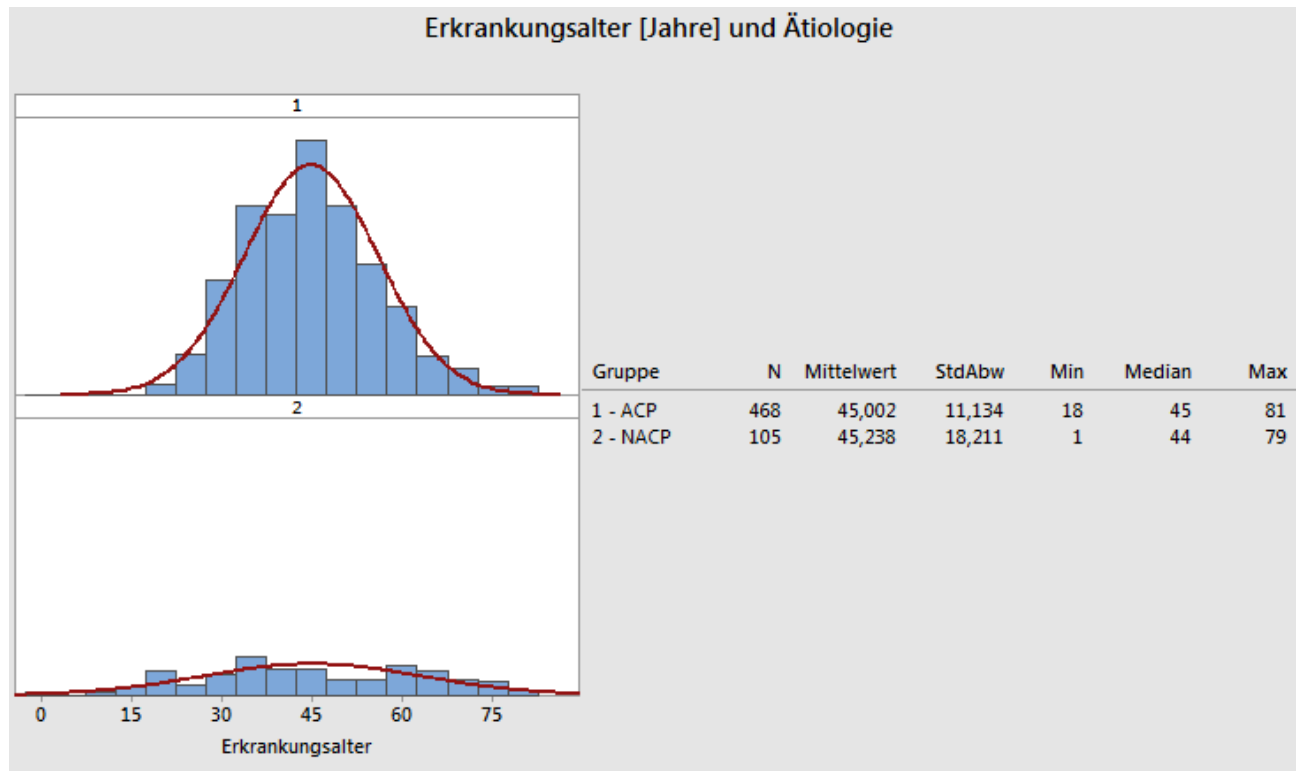


Abb. 32: Grafische Zusammenfassung des Erkrankungsalters nach Ätiologie (Fallgruppe); Angegeben als Anzahl der Patienten (N). Max = Maximum; Min = Minimum; StdAbw = Standardabweichung

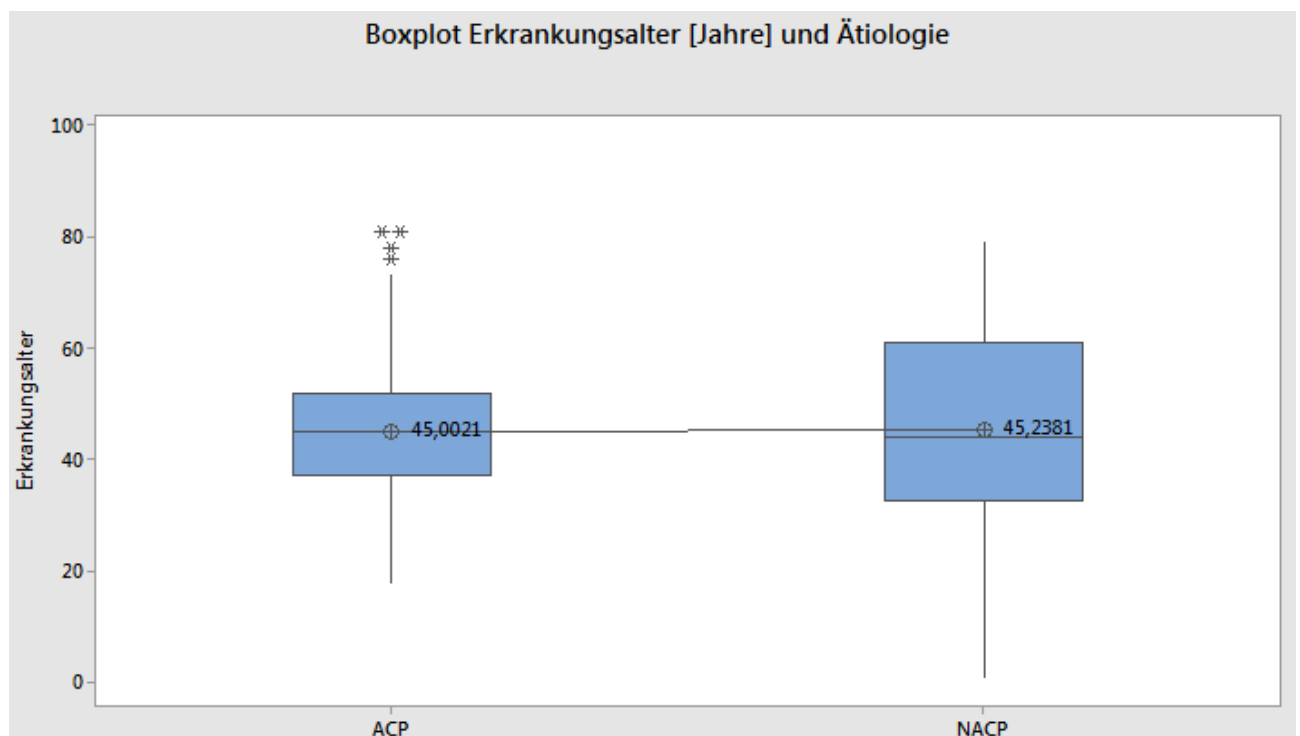


Abb. 33: Boxplot des Erkrankungsalters nach Ätiologie (Fallgruppe); Angegeben als Anzahl der Einzel- und Mittelwerte der Patienten.

3.4.1.3. Erkrankungsalter und Raucherstatus

Von den 583 Patienten konnte bei 506 Daten zum Erkrankungsalter und Raucherstatus erhoben werden.

Gruppe 1 bestand aus 429 Rauchern. Das Durchschnittsalter lag bei $43,9 \pm 11,1$ Jahren. Der jüngste Patient war 13 Jahre, der älteste 77 Jahre.

Gruppe 2 bestand aus 77 Nichtrauchern. Das Durchschnittsalter lag bei $49,4 \pm 17,7$ Jahren. Der jüngste Patient war 1 Jahr, der älteste 79 Jahre.

Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren signifikant (T-Test, p-Wert = 0,01).

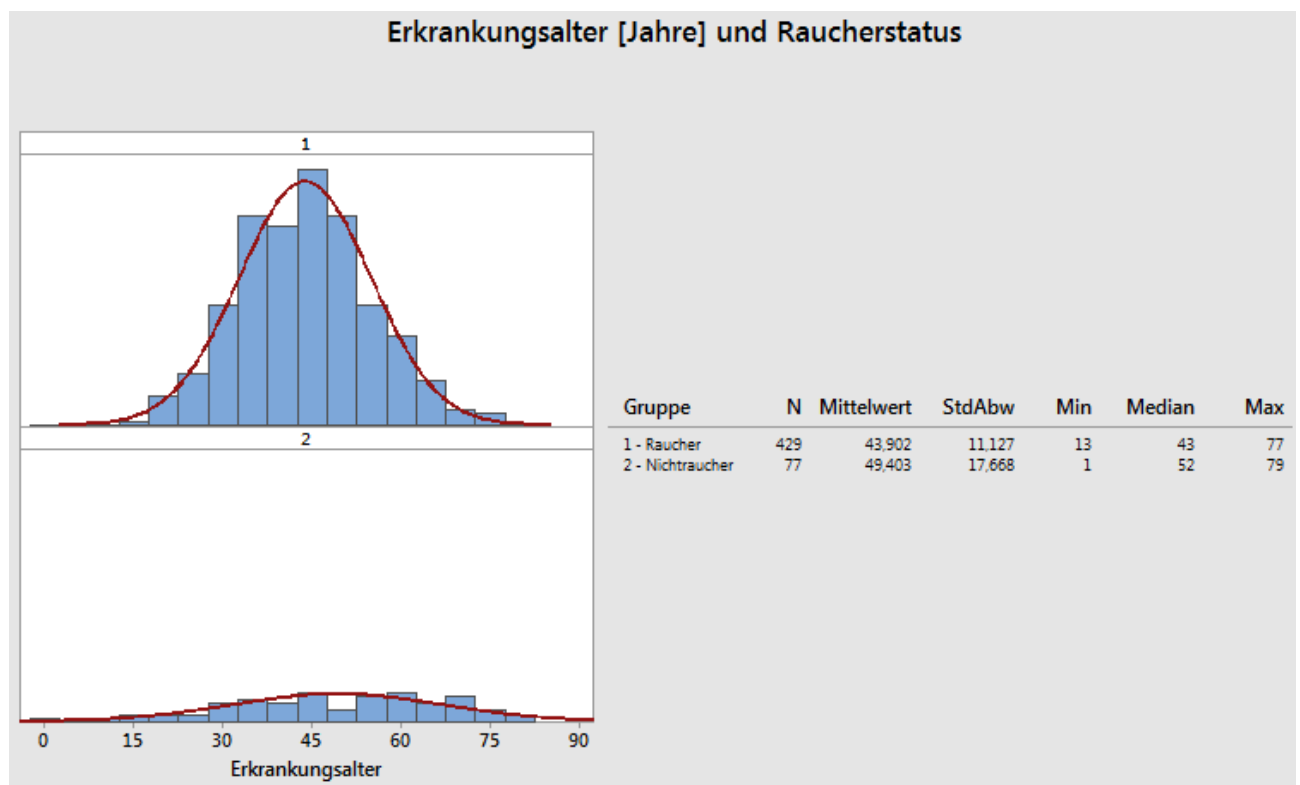


Abb. 34: Grafische Zusammenfassung des Erkrankungsalters nach Raucherstatus (Fallgruppe); Angegeben als Anzahl der Patienten (N). Max = Maximum; Min = Minimum; StdAbw = Standardabweichung

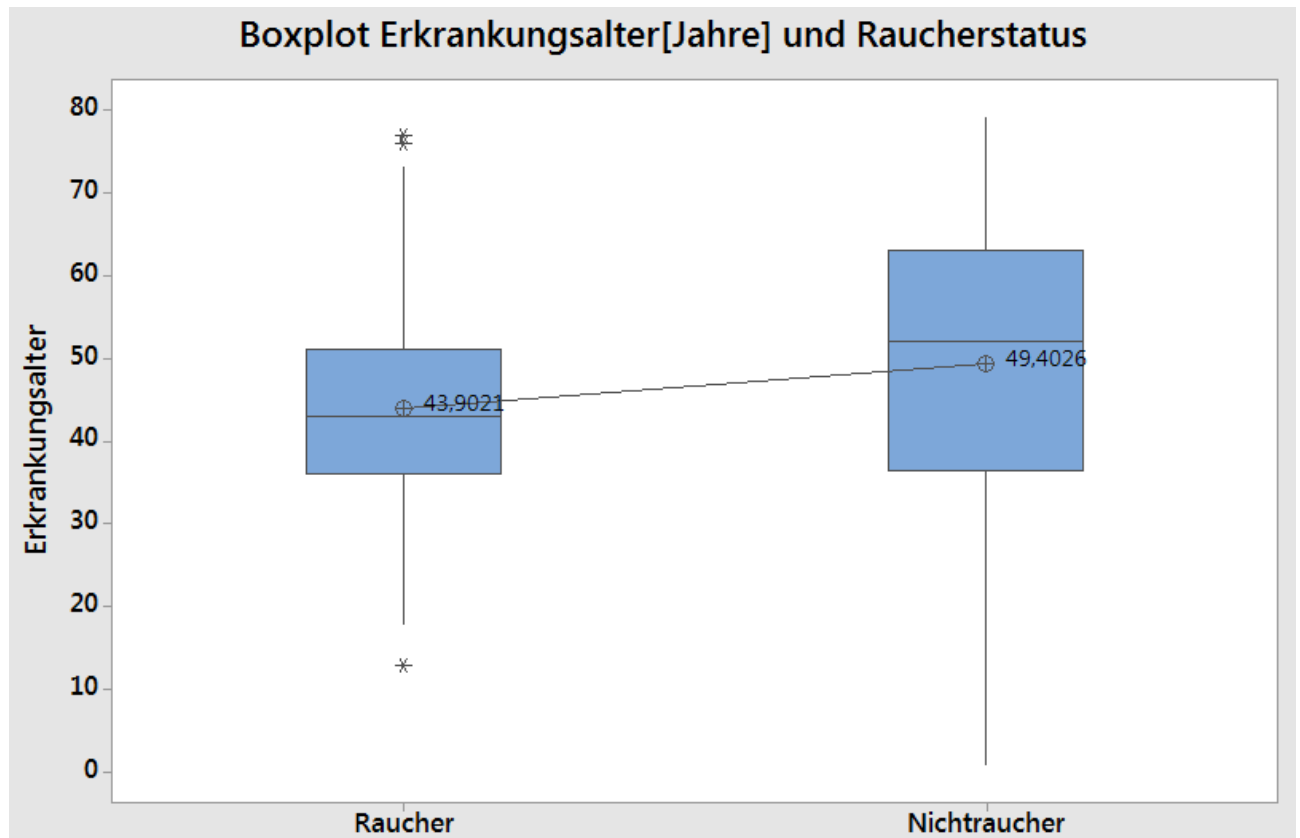


Abb. 35: Boxplot des Erkrankungsalters nach Raucherstatus (Fallgruppe); Angegeben als Anzahl der Einzel- und Mittelwerte der Patienten.

3.4.1.4. Erkrankungsalter bei Patienten mit ACP in Abhängigkeit vom Raucherstatus

Gruppe 1 bestand aus 379 Patienten mit einer ACP, die rauchten. Das Durchschnittsalter lag bei $43,8 \pm 10,3$ Jahren. Der jüngste Patient war 18 Jahre, der älteste 76 Jahre.

Gruppe 2 bestand aus 28 Patienten mit einer ACP, die nicht rauchten. Das Durchschnittsalter lag bei $52,8 \pm 12,2$ Jahren. Der jüngste Patient war 26 Jahre, der älteste 73 Jahre.

Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren signifikant (T-Test, p-Wert = 0,001).

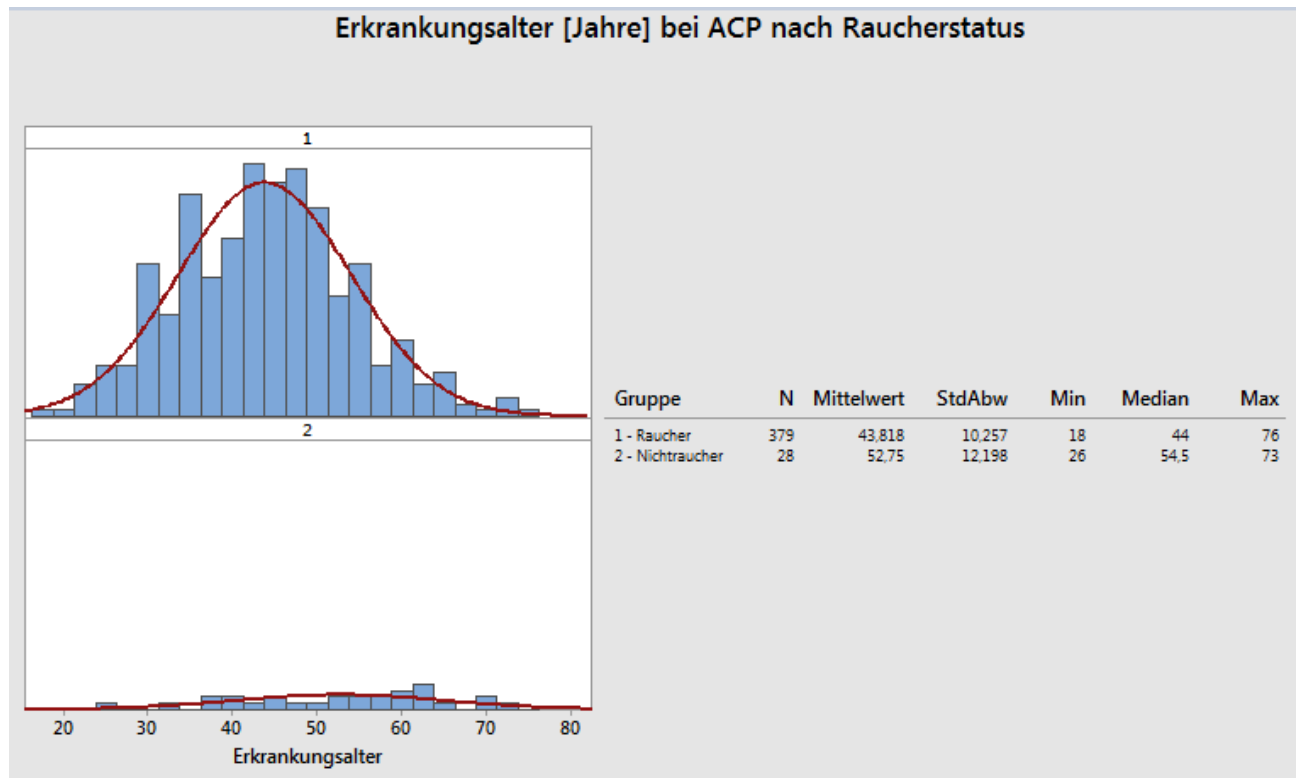


Abb. 36: Grafische Zusammenfassung des Erkrankungsalters bei ACP nach Raucherstatus (Fallgruppe); Angegeben als Anzahl der Patienten (N). Max = Maximum; Min = Minimum; StdAbw = Standardabweichung

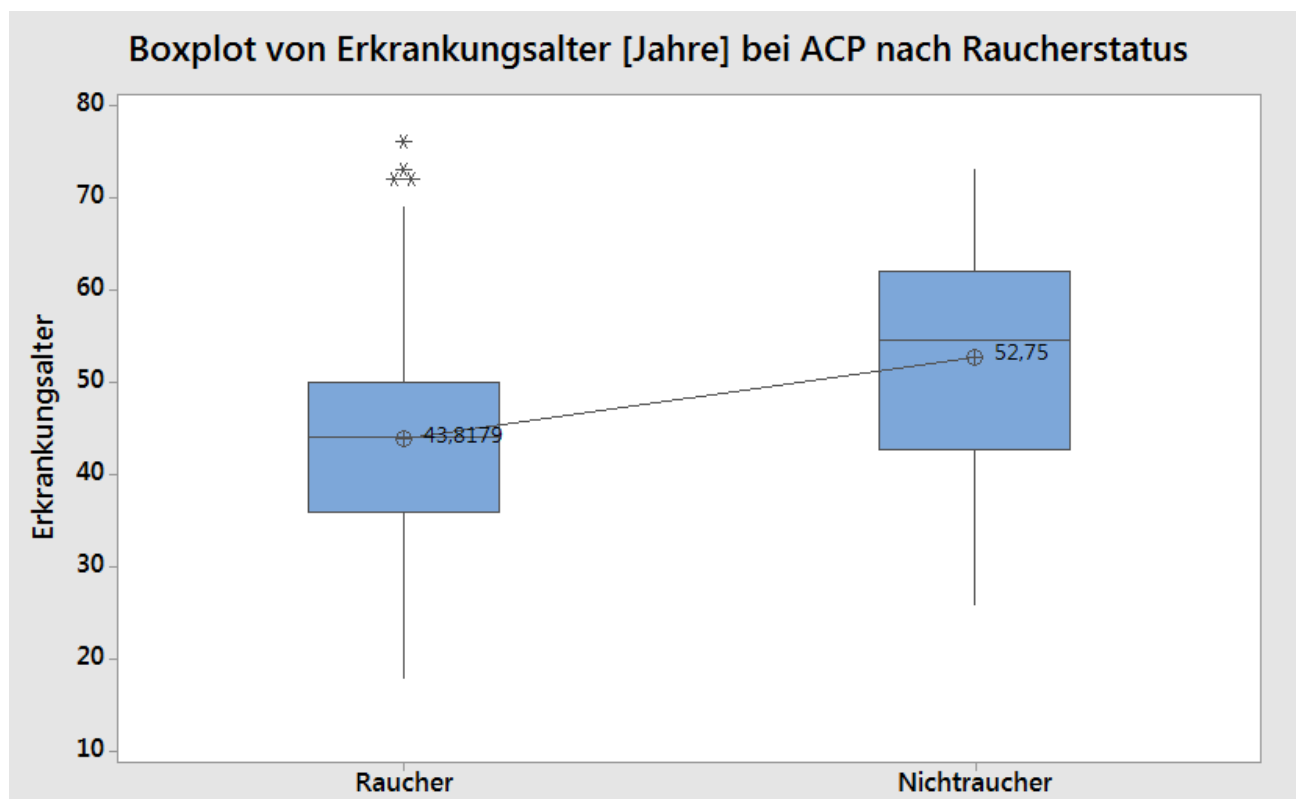


Abb. 37: Boxplot des Erkrankungsalters bei ACP nach Raucherstatus (Fallgruppe); Angegeben als Anzahl der Einzel- und Mittelwerte der Patienten.

3.4.1.5. Erkrankungsalter bei Patienten mit NACP in Abhängigkeit vom Raucherstatus

Gruppe 1 bestand aus 50 Patienten mit einer NACP, die rauchten. Das Durchschnittsalter lag bei $44,5 \pm 16,4$ Jahren. Der jüngste Patient war 13 Jahre, der älteste 77 Jahre.

Gruppe 2 bestand aus 49 Patienten mit einer NACP, die nicht rauchten. Das Durchschnittsalter lag bei $47,5 \pm 20,0$ Jahren. Der jüngste Patient war 1 Jahr, der älteste 79 Jahre.

Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht signifikant (T-Test, p-Wert = 0,43).

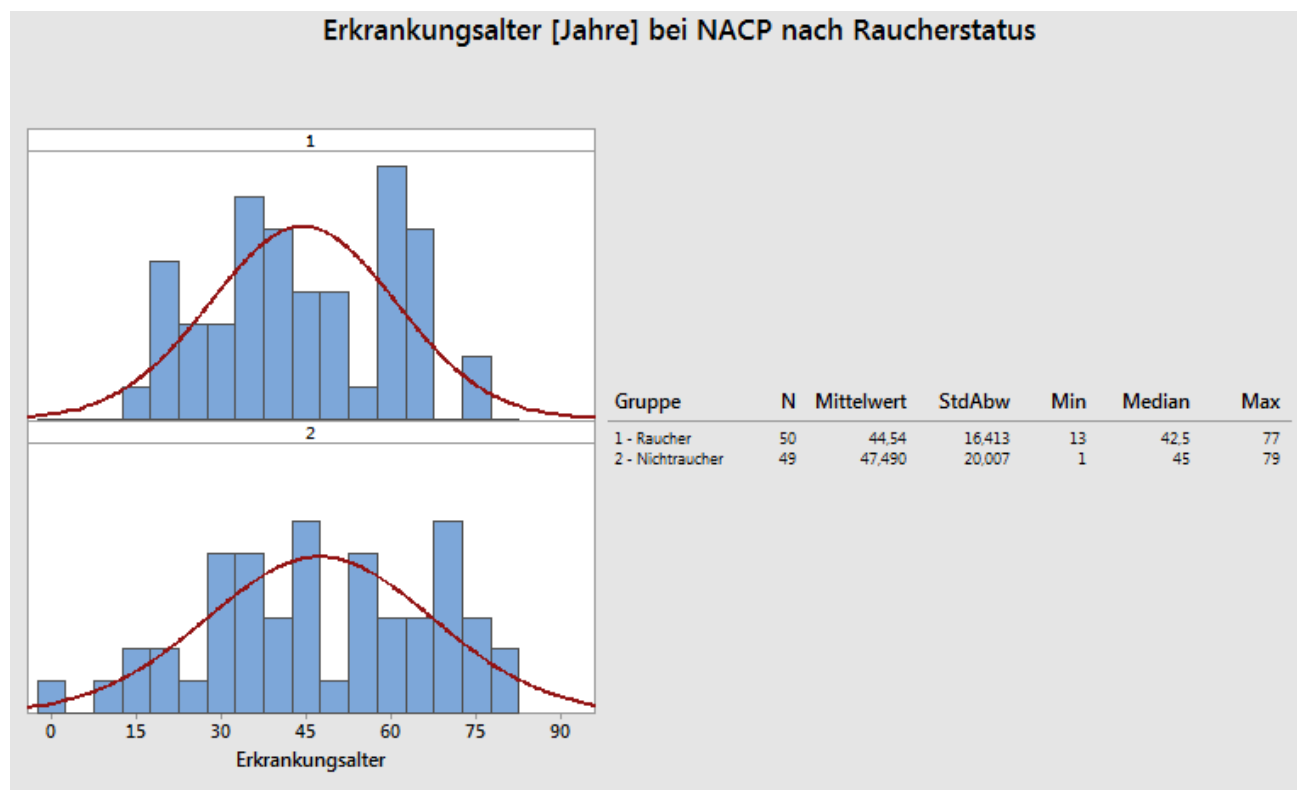


Abb. 38: Grafische Zusammenfassung des Erkrankungsalters bei NACP nach Raucherstatus (Fallgruppe); Angegeben als Anzahl der Patienten (N). Max = Maximum; Min = Minimum; StdAbw = Standardabweichung

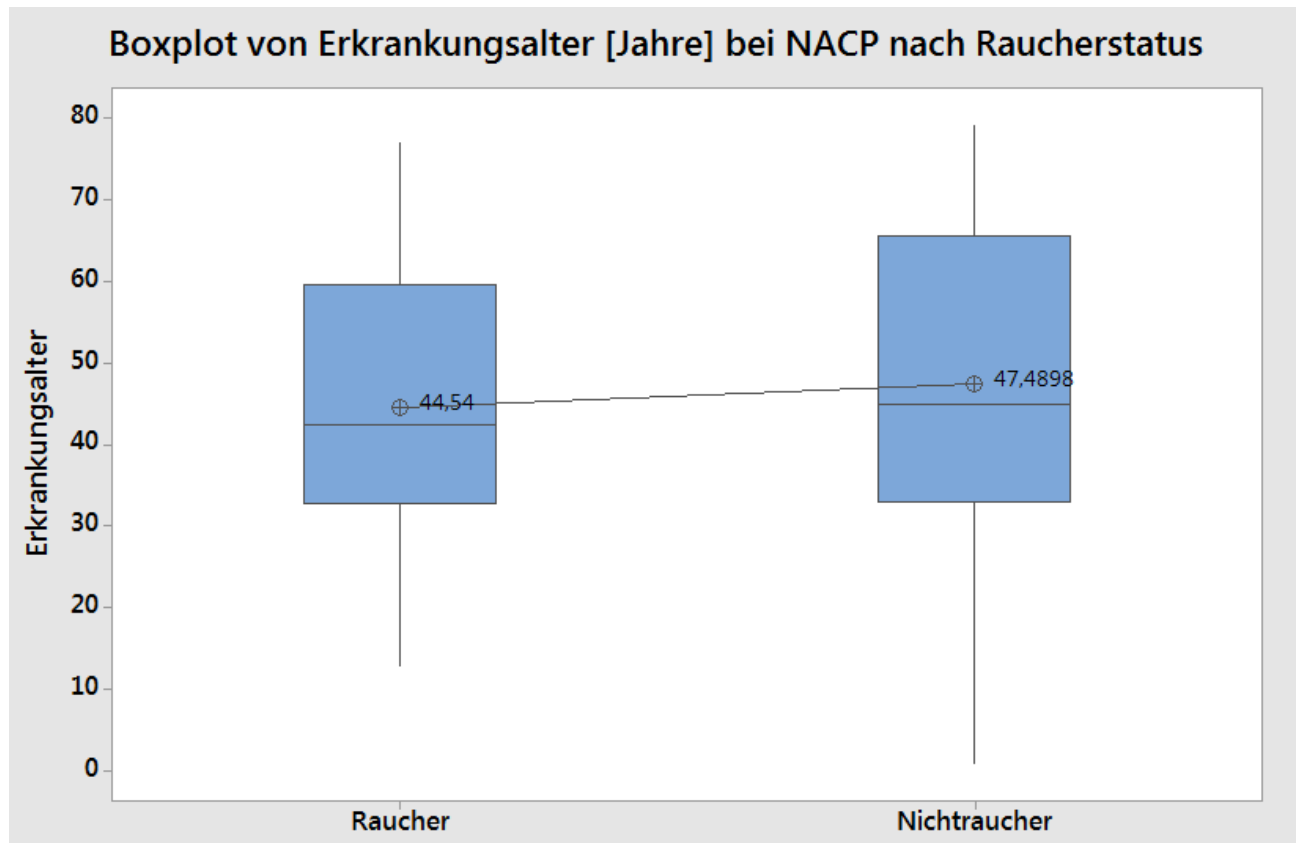


Abb. 39: Boxplot des Erkrankungsalters bei NACP nach Raucherstatus (Fallgruppe); Angegeben als Anzahl der Einzel- und Mittelwerte der Patienten.

3.4.1.6. Erkrankungsalter bei weiblichen Patienten mit ACP in Abhängigkeit vom Raucherstatus

Gruppe 1 bestand aus 38 weiblichen Patienten mit einer ACP, die rauchten. Das Durchschnittsalter lag bei $41,9 \pm 8,7$ Jahren. Der jüngste Patient war 25 Jahre, der älteste 61 Jahre.

Gruppe 2 bestand aus 8 weiblichen Patienten mit einer ACP, die nicht rauchten. Das Durchschnittsalter lag bei $49,5 \pm 13,7$ Jahren. Der jüngste Patient war 26 Jahre, der älteste 65 Jahre.

Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht signifikant (T-Test, p-Wert = 0,17).

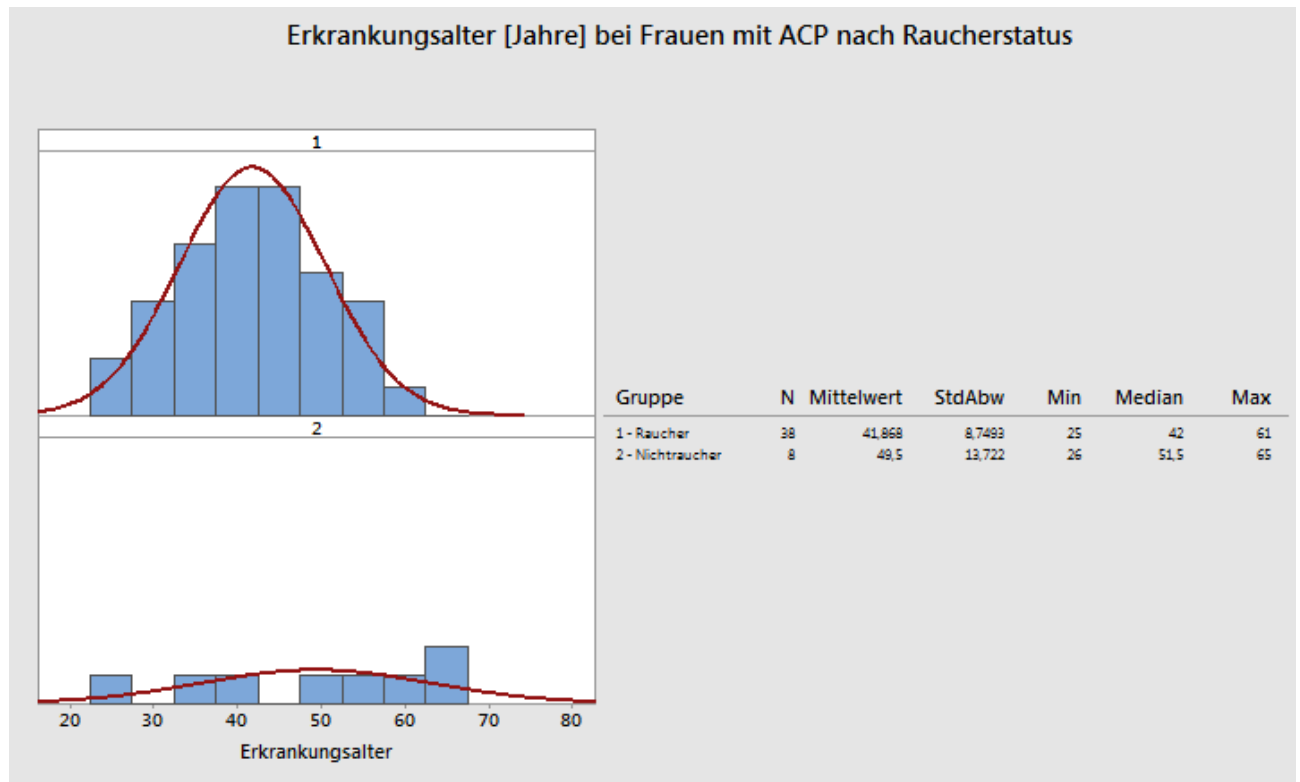


Abb. 40: Grafische Zusammenfassung des Erkrankungsalters bei Frauen mit ACP nach Raucherstatus (Fallgruppe); Angegeben als Anzahl der Patienten (N). Max = Maximum; Min = Minimum; StdAbw = Standardabweichung

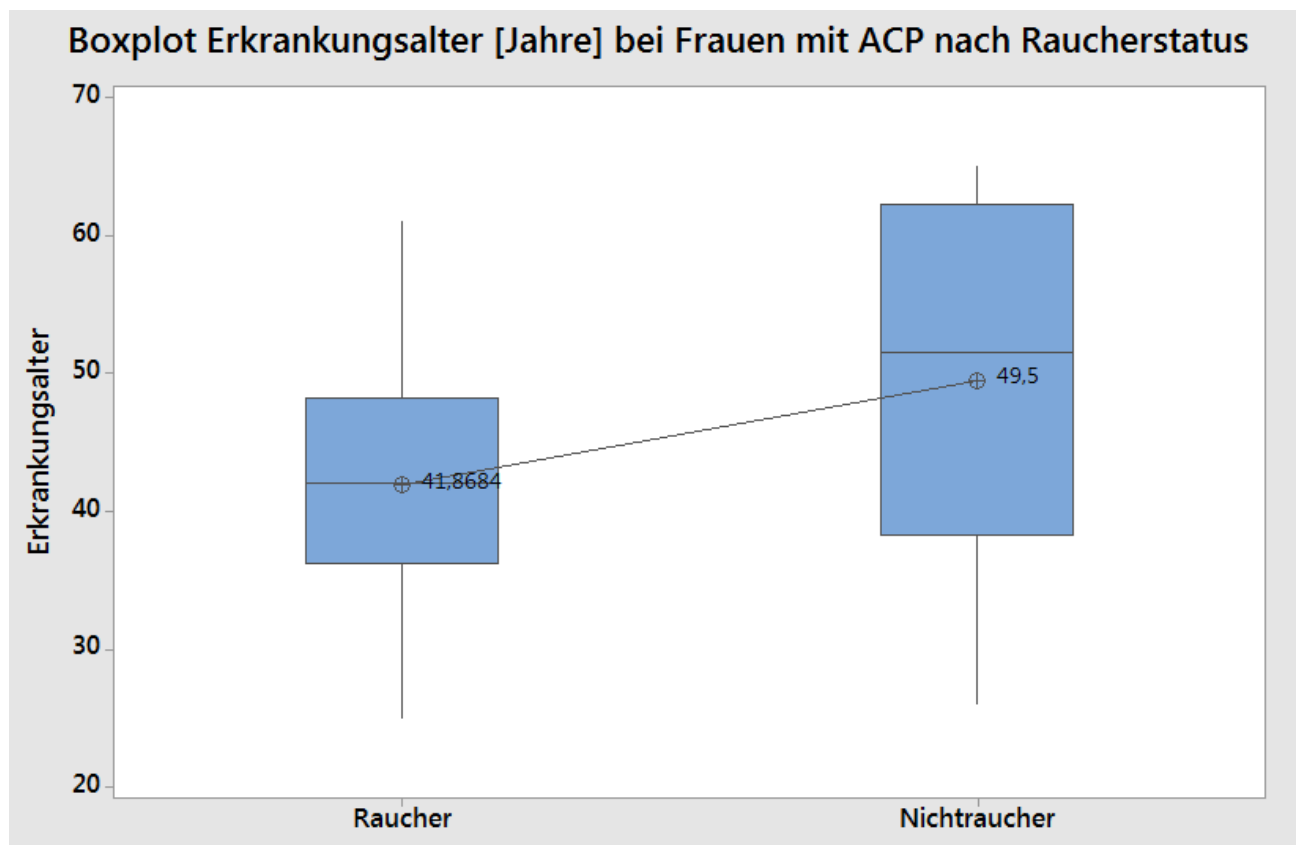


Abb. 41: Boxplot des Erkrankungsalters bei Frauen mit ACP nach Raucherstatus (Fallgruppe); Angegeben als Anzahl der Einzel- und Mittelwerte der Patienten.

3.4.1.7. Erkrankungsalter bei weiblichen Patienten mit NACP in Abhängigkeit vom Raucherstatus

Gruppe 1 bestand aus 25 weiblichen Patienten mit einer NACP, die rauchten. Das Durchschnittsalter lag bei $42,4 \pm 19,1$ Jahren. Der jüngste Patient war 13 Jahre, der älteste 77 Jahre.

Gruppe 2 bestand aus 33 weiblichen Patienten mit einer NACP, die nicht rauchten. Das Durchschnittsalter lag bei $49,6 \pm 20,7$ Jahren. Der jüngste Patient war 1 Jahr, der älteste 79 Jahre.

Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht signifikant (T-Test, p-Wert = 0,17).

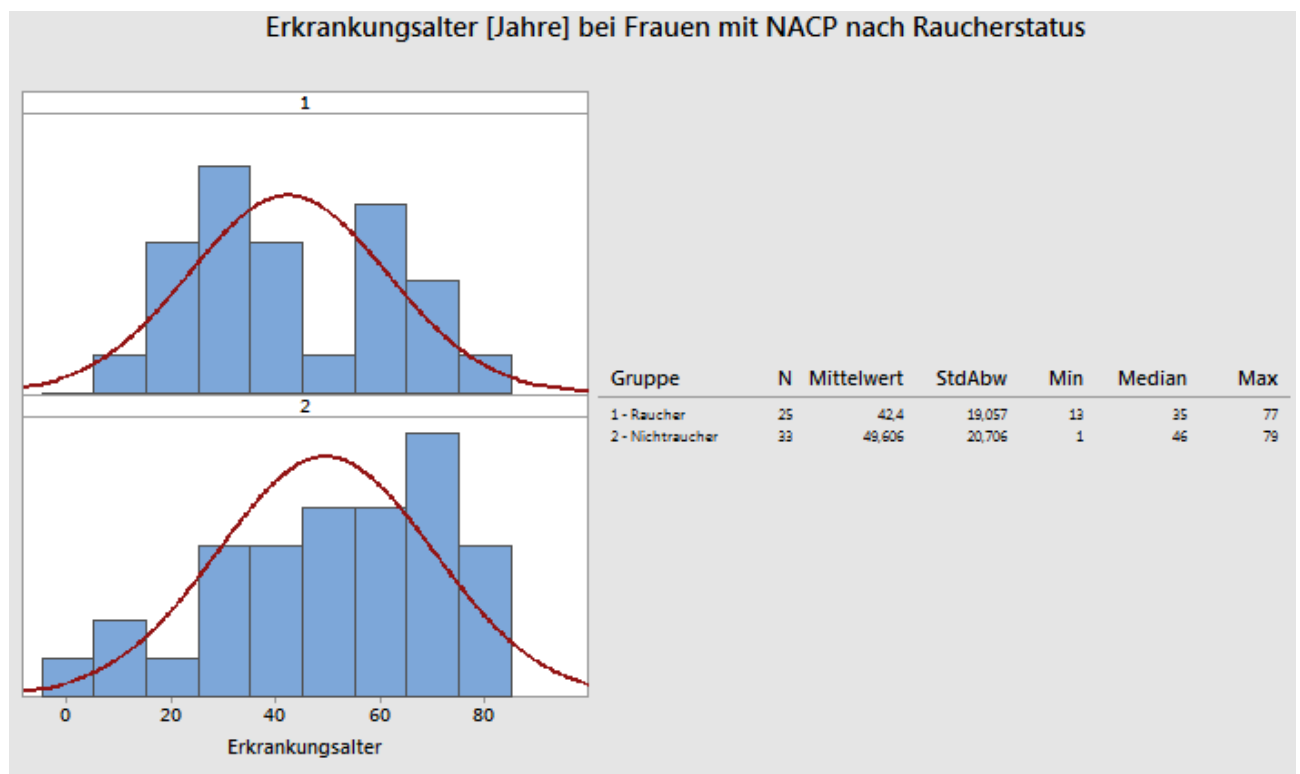


Abb. 42: Grafische Zusammenfassung des Erkrankungsalters bei Frauen mit NACP nach Raucherstatus (Fallgruppe); Angegeben als Anzahl der Patienten (N). Max = Maximum; Min = Minimum; StdAbw = Standardabweichung

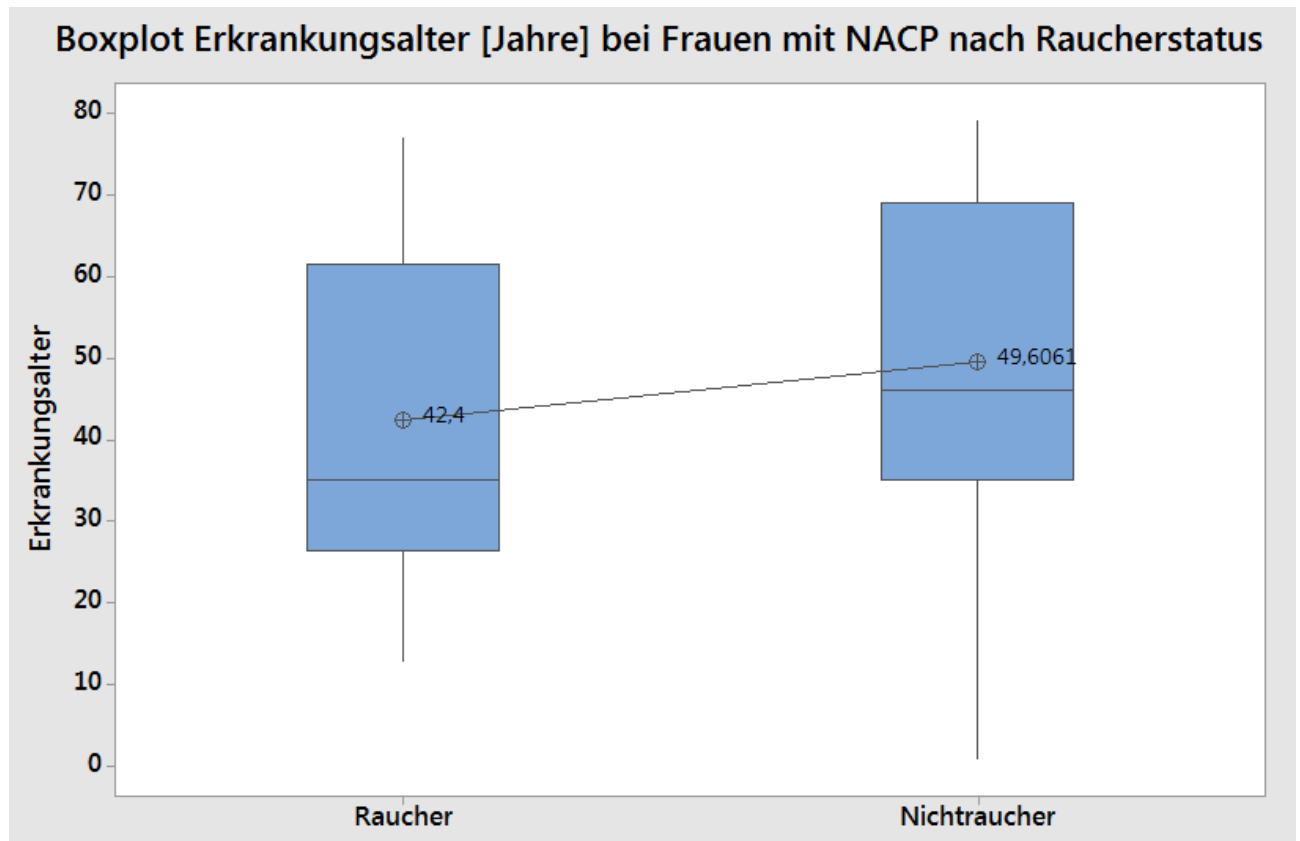


Abb. 43: Boxplot des Erkrankungsalters bei Frauen mit NACP nach Raucherstatus (Fallgruppe); Angegeben als Anzahl der Einzel- und Mittelwerte der Patienten.

3.4.1.8. Erkrankungsalter bei männlichen Patienten mit ACP in Abhängigkeit vom Raucherstatus

Gruppe 1 bestand aus 341 männlichen Patienten mit einer ACP, die rauchten. Das Durchschnittsalter lag bei $44,0 \pm 10,4$ Jahren. Der jüngste Patient war 18 Jahre, der älteste 76 Jahre.

Gruppe 2 bestand aus 20 männlichen Patienten mit einer ACP, die nicht rauchten. Das Durchschnittsalter lag bei $54,1 \pm 11,7$ Jahren. Der jüngste Patient war 32 Jahre, der älteste 73 Jahre.

Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren signifikant (T-Test, p-Wert = 0,001).

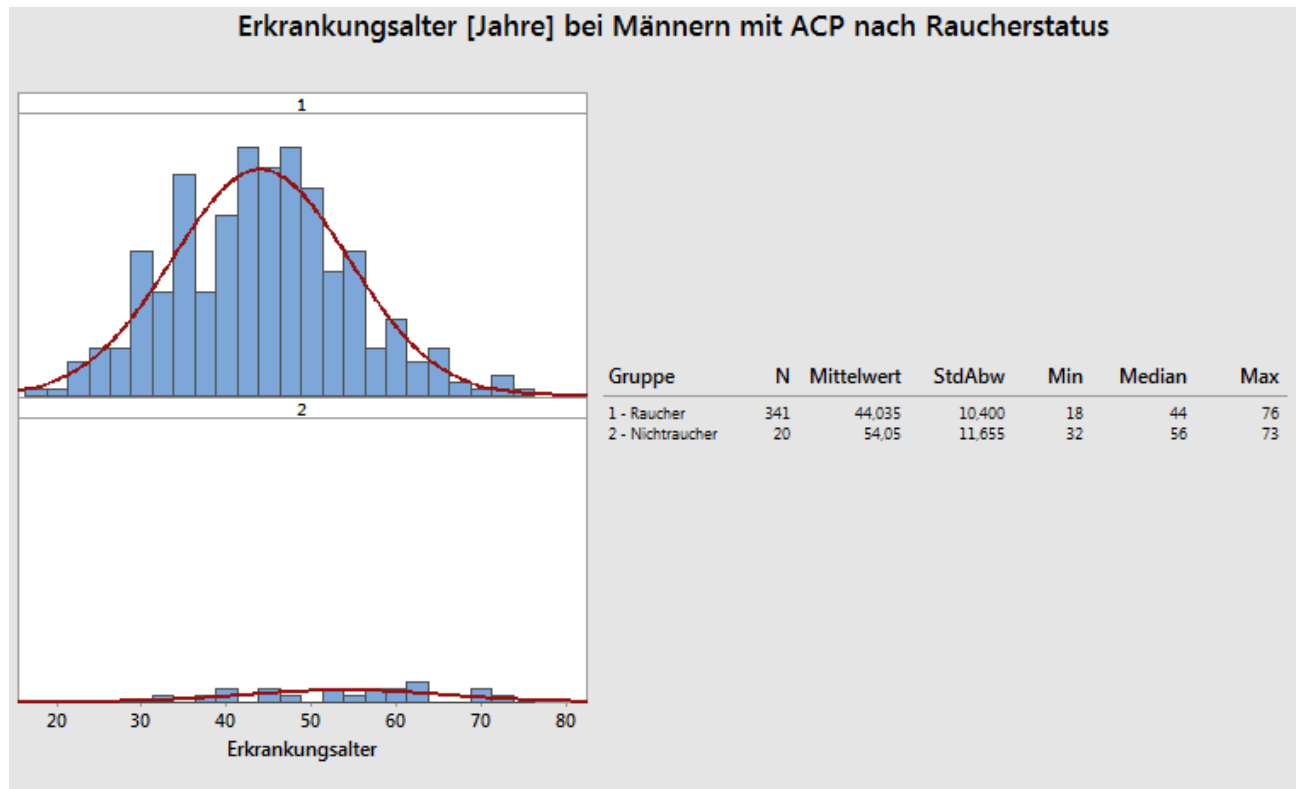


Abb. 44: Grafische Zusammenfassung des Erkrankungsalters bei Männern mit ACP nach Raucherstatus (Fallgruppe); Angegeben als Anzahl der Patienten (N). Max = Maximum; Min = Minimum; StdAbw = Standardabweichung

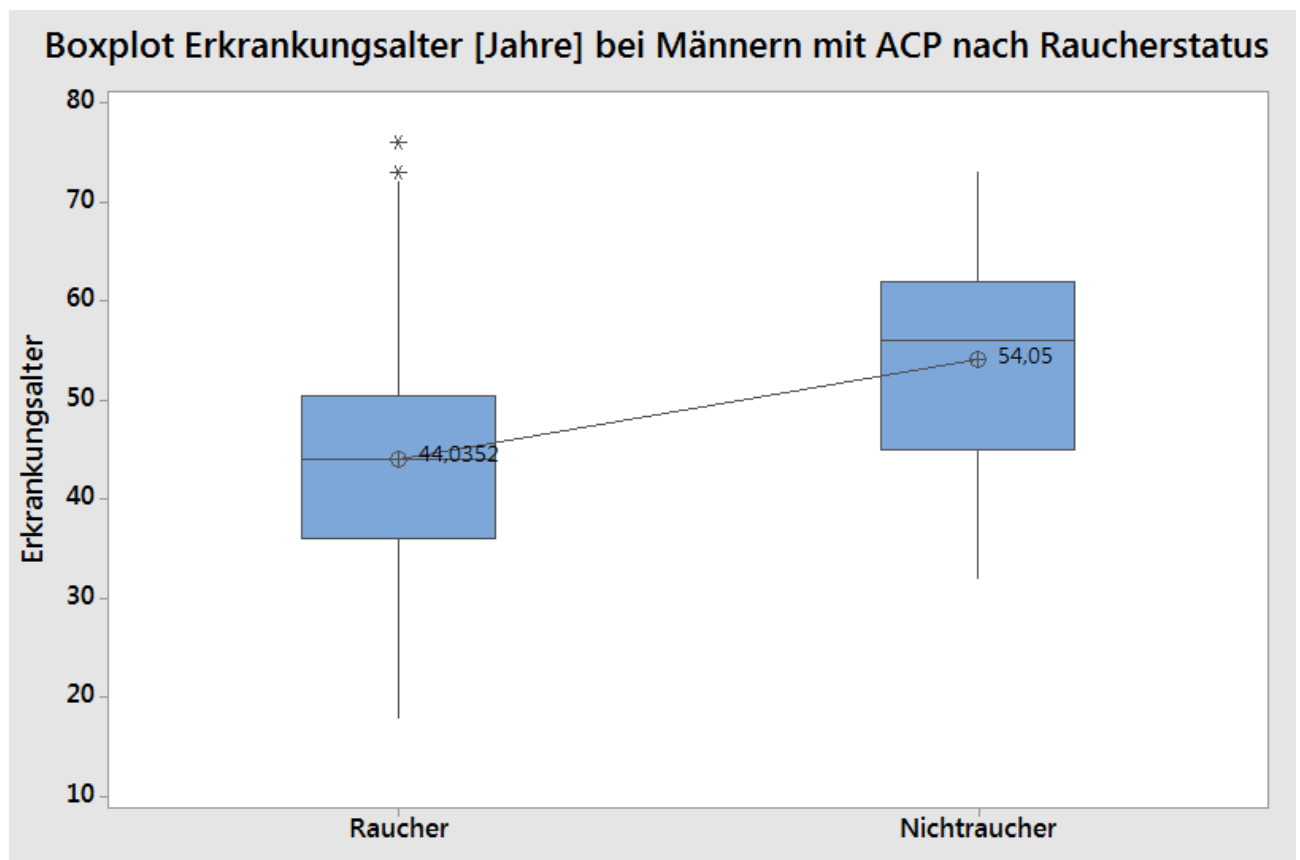


Abb. 45: Boxplot des Erkrankungsalters bei Männern mit ACP nach Raucherstatus (Fallgruppe); Angegeben als Anzahl der Einzel- und Mittelwerte der Patienten.

3.4.1.9. Erkrankungsalter bei männlichen Patienten mit NACP in Abhängigkeit vom Raucherstatus

Gruppe 1 bestand aus 25 männlichen Patienten mit einer NACP, die rauchten. Das Durchschnittsalter lag bei $46,7 \pm 13,3$ Jahren. Der jüngste Patient war 22 Jahre, der älteste 73 Jahre.

Gruppe 2 bestand aus 16 männlichen Patienten mit einer NACP, die nicht rauchten. Das Durchschnittsalter lag bei $43,1 \pm 18,3$ Jahren. Der jüngste Patient war 15 Jahre, der älteste 78 Jahre.

Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht signifikant (T-Test, p-Wert = 0,50).

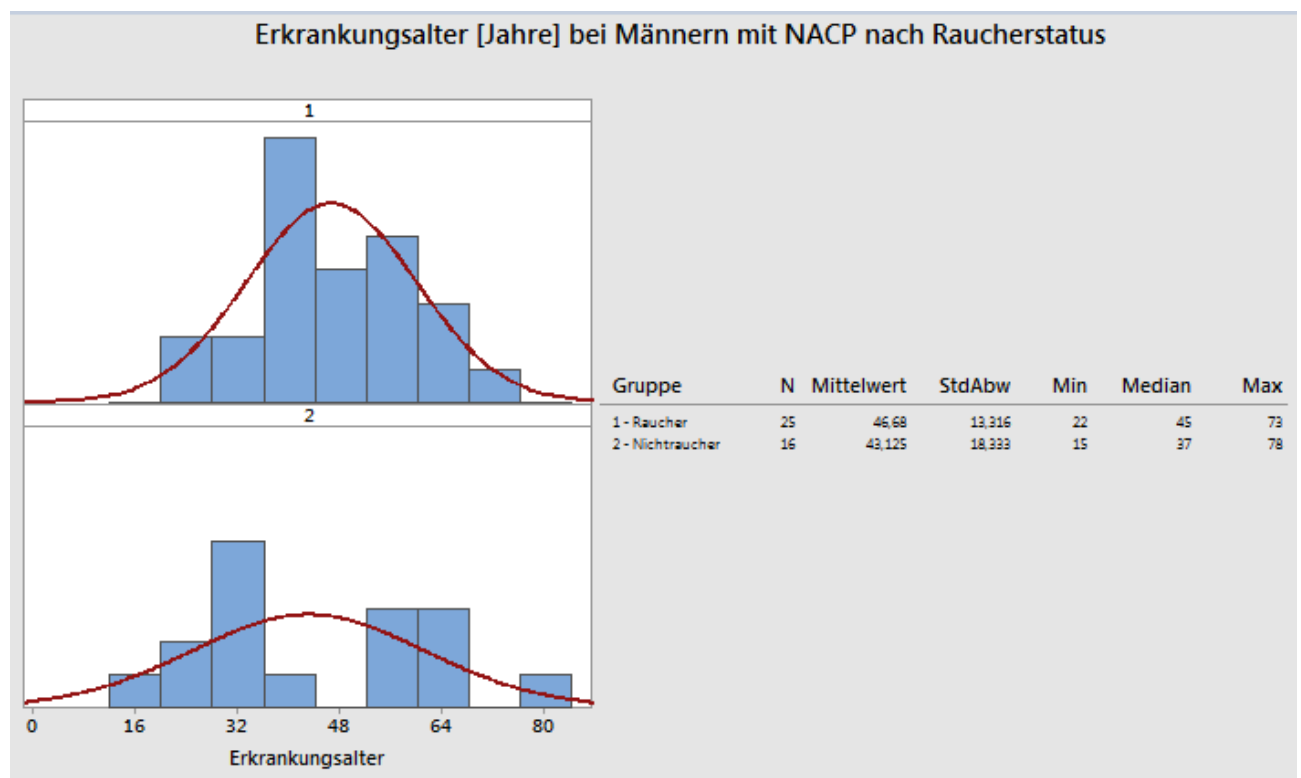


Abb. 46: Grafische Zusammenfassung des Erkrankungsalters bei Männern mit NACP nach Raucherstatus (Fallgruppe); Angegeben als Anzahl der Patienten (N). Max = Maximum; Min = Minimum; StdAbw = Standardabweichung

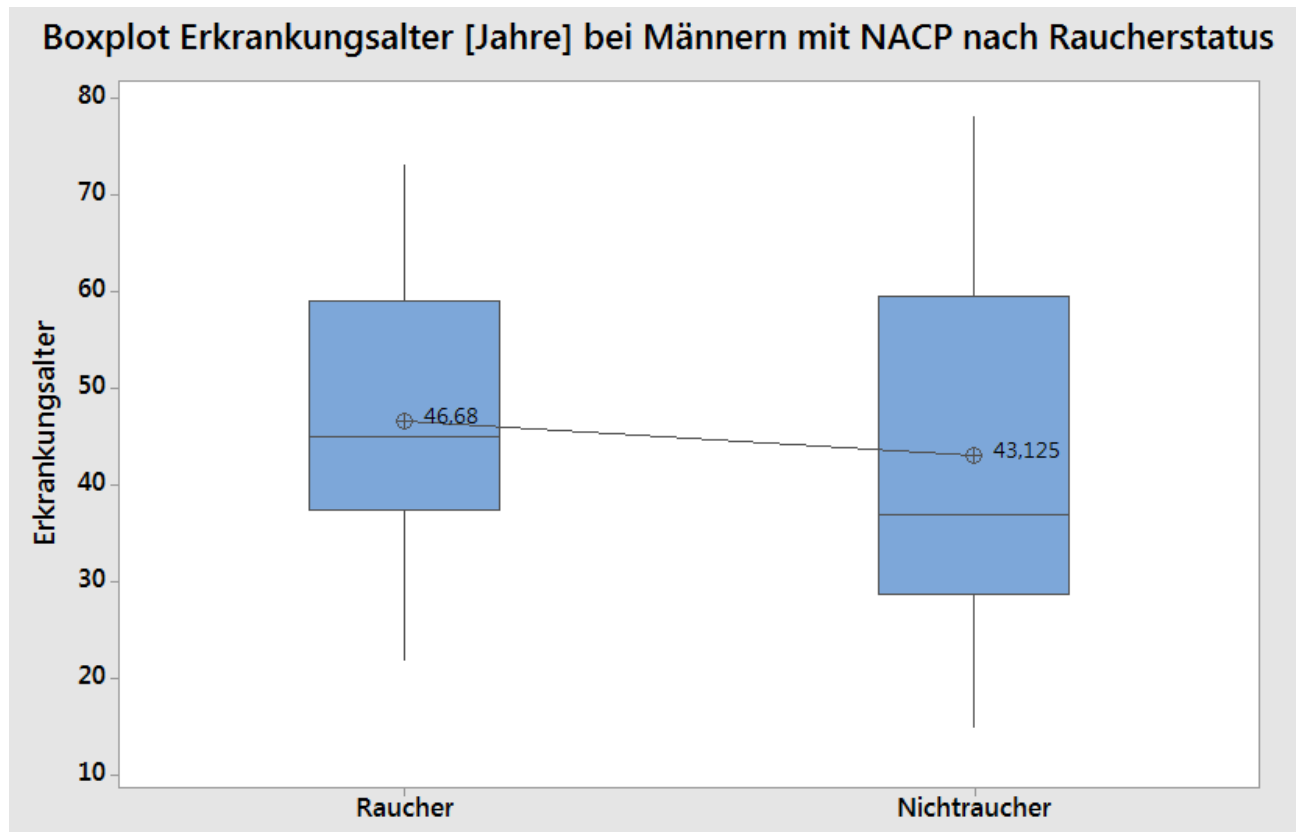


Abb. 47: Boxplot des Erkrankungsalters bei Männern mit NACP nach Raucherstatus (Fallgruppe); Angegeben als Anzahl der Einzel- und Mittelwerte der Patienten.

3.4.2. Erkrankungsalter in Abhängigkeit vom Katalase rs1001179-Polymorphismus

3.4.2.1. Erkrankungsalter und Genotypenverteilung der Katalase

Von den 583 Patienten konnte bei 573 Daten zum Erkrankungsalter und dem rs1001179-Polymorphismus im Katalase-Gen erhoben werden.

Bei den 345 Patienten mit dem Genotyp CC lag das durchschnittliche Erkrankungsalter bei $44,7 \pm 12,8$ Jahren. Der jüngste Patient war 1 Jahr, der älteste 81 Jahre.

Bei den 190 Patienten mit dem Genotyp CT lag das durchschnittliche Erkrankungsalter bei $46,1 \pm 13,1$ Jahren. Der jüngste Patient war 14 Jahre, der älteste 81 Jahre.

Bei den 38 Patienten mit dem Genotyp TT lag das durchschnittliche Erkrankungsalter bei $42,9 \pm 9,9$ Jahren. Der jüngste Patient war 26 Jahre, der älteste 67 Jahre.

Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht signifikant (1-faktorielle Varianzanalyse, p-Wert = 0,25).

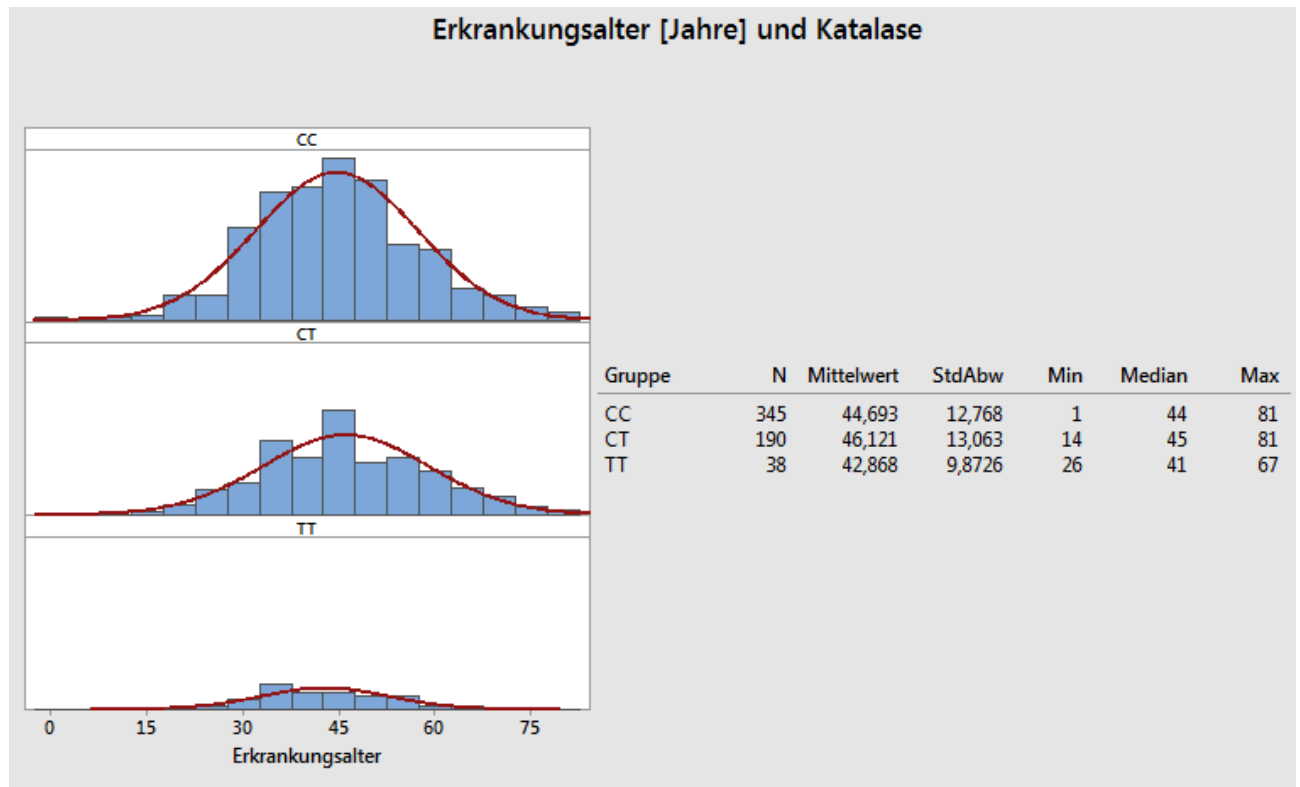


Abb. 48: Grafische Zusammenfassung des Erkrankungsalters und Genotypenverteilung Katalase (Fallgruppe); Angegeben als Anzahl der Patienten (N). Max = Maximum; Min = Minimum; StdAbw = Standardabweichung

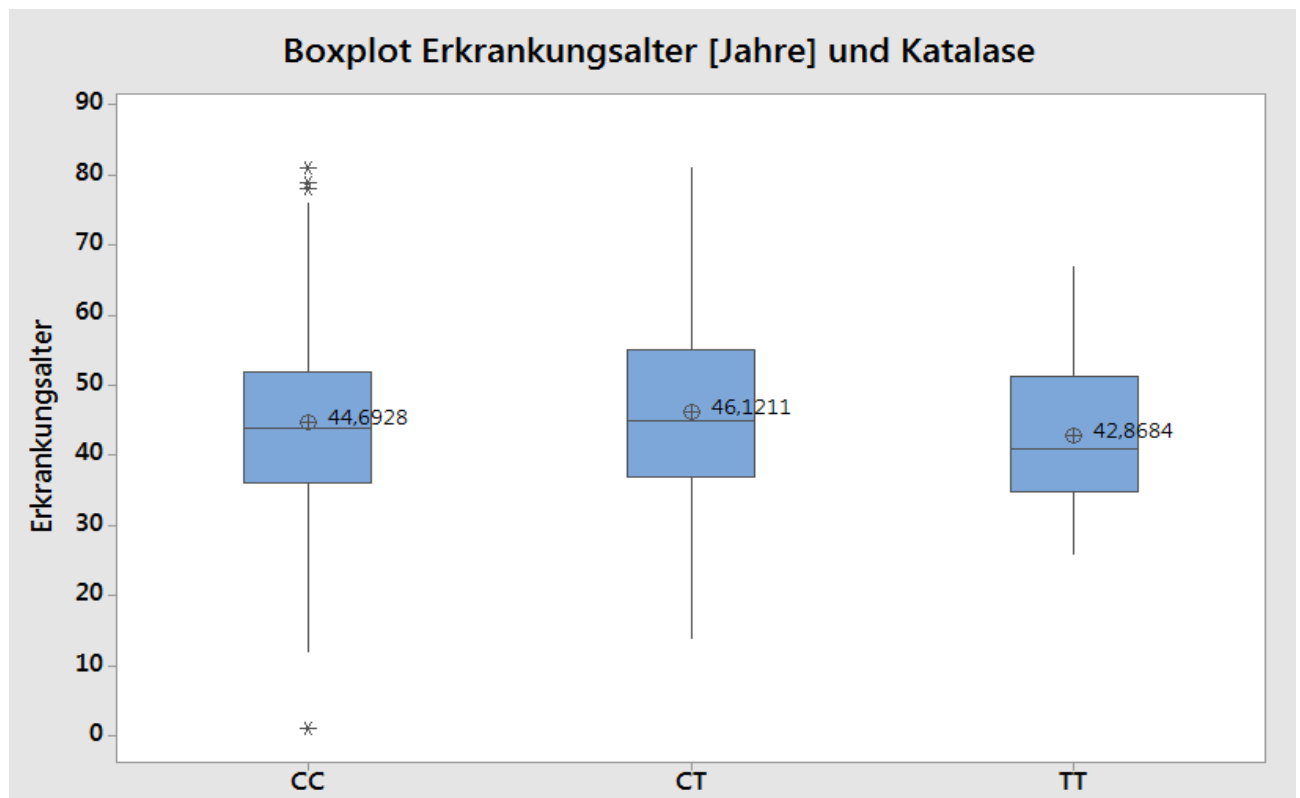


Abb. 49: Boxplot des Erkrankungsalters und Genotypenverteilung Katalase (Fallgruppe); Angegeben als Anzahl der Einzel- und Mittelwerte der Patienten.

3.4.2.2. Erkrankungsalter und Genotypenverteilung der Katalase nach Raucherstatus

Gruppe 1 bestand aus 265 Rauchern mit dem Genotyp CC. Das Durchschnittsalter lag bei $43,9 \pm 10,8$ Jahren. Der jüngste Patient war 13 Jahre, der älteste 73 Jahre.

Gruppe 2 bestand aus 132 Rauchern mit dem Genotyp CT. Das Durchschnittsalter lag bei $44,4 \pm 12,1$ Jahren. Der jüngste Patient war 18 Jahre, der älteste 77 Jahre.

Gruppe 3 bestand aus 32 Rauchern mit dem Genotyp TT. Das Durchschnittsalter lag bei $42,3 \pm 9,4$ Jahren. Der jüngste Patient war 26 Jahre, der älteste 67 Jahre.

Gruppe 4 bestand aus 46 Nichtrauchern mit dem Genotyp CC. Das Durchschnittsalter lag bei $47,9 \pm 19,0$ Jahren. Der jüngste Patient war 1 Jahr, der älteste 79 Jahre.

Gruppe 5 bestand aus 28 Nichtrauchern mit dem Genotyp CT. Das Durchschnittsalter lag bei $52,1 \pm 15,9$ Jahren. Der jüngste Patient war 14 Jahre, der älteste 78 Jahre.

Gruppe 6 bestand aus 3 Nichtrauchern mit dem Genotyp TT. Das Durchschnittsalter lag bei $47,7 \pm 11,9$ Jahren. Der jüngste Patient war 34 Jahre, der älteste 56 Jahre.

Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht signifikant (2-faktorielle Varianzanalyse, p-Wert Nikotin*CAT = 0,52).

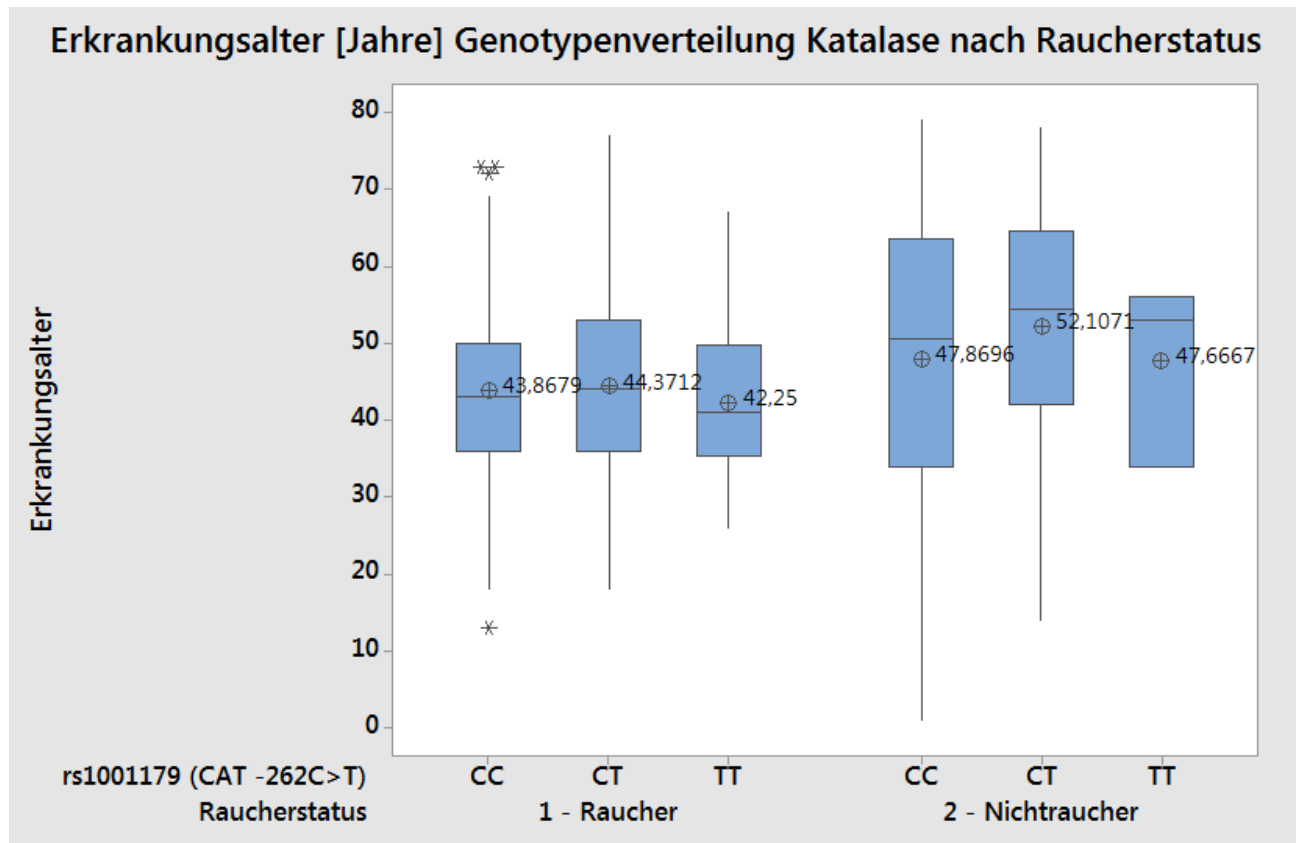


Abb. 50: Boxplot des Erkrankungsalters und Genotypenverteilung Katalase und Raucherstatus (Fallgruppe); Angegeben als Anzahl der Einzel- und Mittelwerte der Patienten.

3.4.2.3. Erkrankungsalter und Genotypenverteilung der Katalase bei Nichtraucher mit NACP

Gruppe 1 bestand aus 29 Patienten mit einer NACP, die nicht rauchten und dem Genotyp CC. Das Durchschnittsalter lag bei $45,9 \pm 22,1$ Jahren. Der jüngste Patient war 1 Jahr, der älteste 79 Jahre.

Gruppe 2 bestand aus 17 Patienten mit einer NACP, die nicht rauchten und dem Genotyp CT. Das Durchschnittsalter lag bei $50,1 \pm 17,8$ Jahren. Der jüngste Patient war 14 Jahre, der älteste 78 Jahre.

Gruppe 3 bestand aus 3 Patienten mit einer NACP, die nicht rauchten und dem Genotyp TT. Das Durchschnittsalter lag bei $47,7 \pm 12,0$ Jahren. Der jüngste Patient war 34 Jahre, der älteste 56 Jahre.

Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht signifikant (1-faktorielle Varianzanalyse, p-Wert = 0,80).

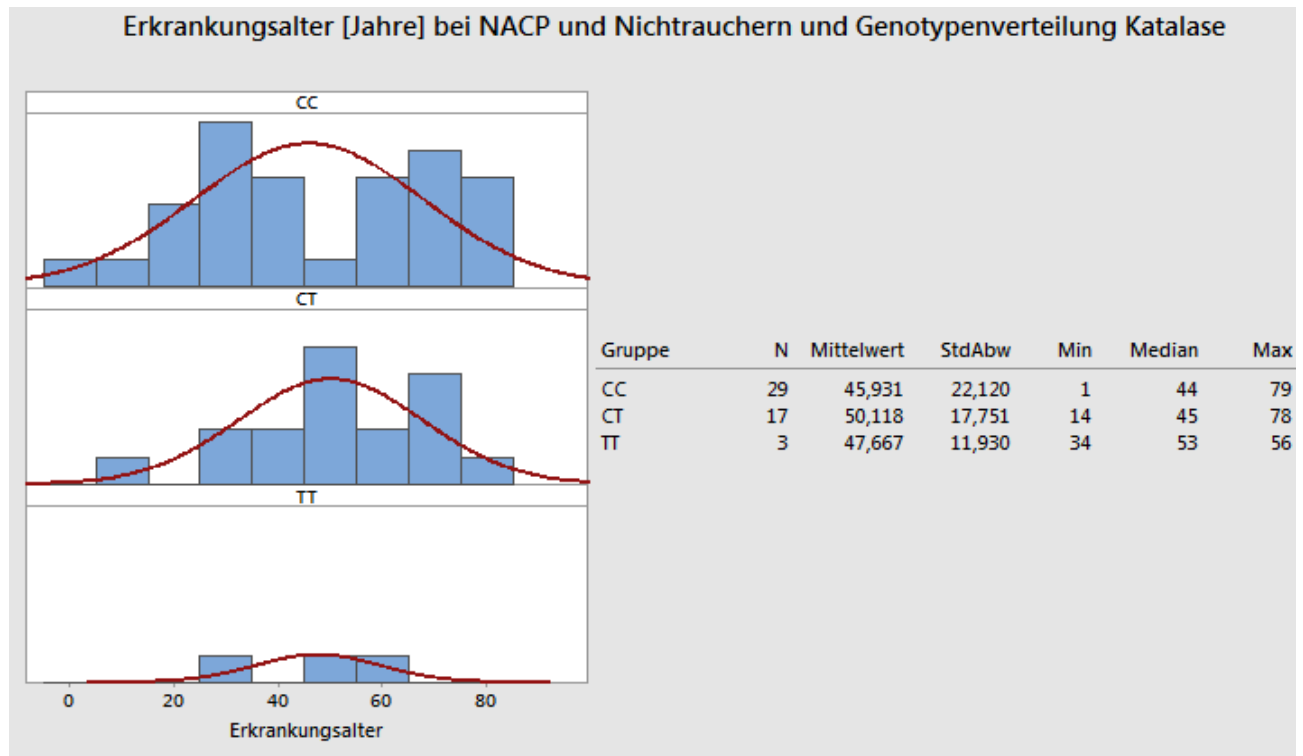


Abb. 51: Grafische Zusammenfassung des Erkrankungsalters bei NACP, Nichtrauchern und Genotypenverteilung Katalase (Fallgruppe) Angegeben als Anzahl der Patienten (N). Max = Maximum; Min = Minimum; StdAbw = Standardabweichung

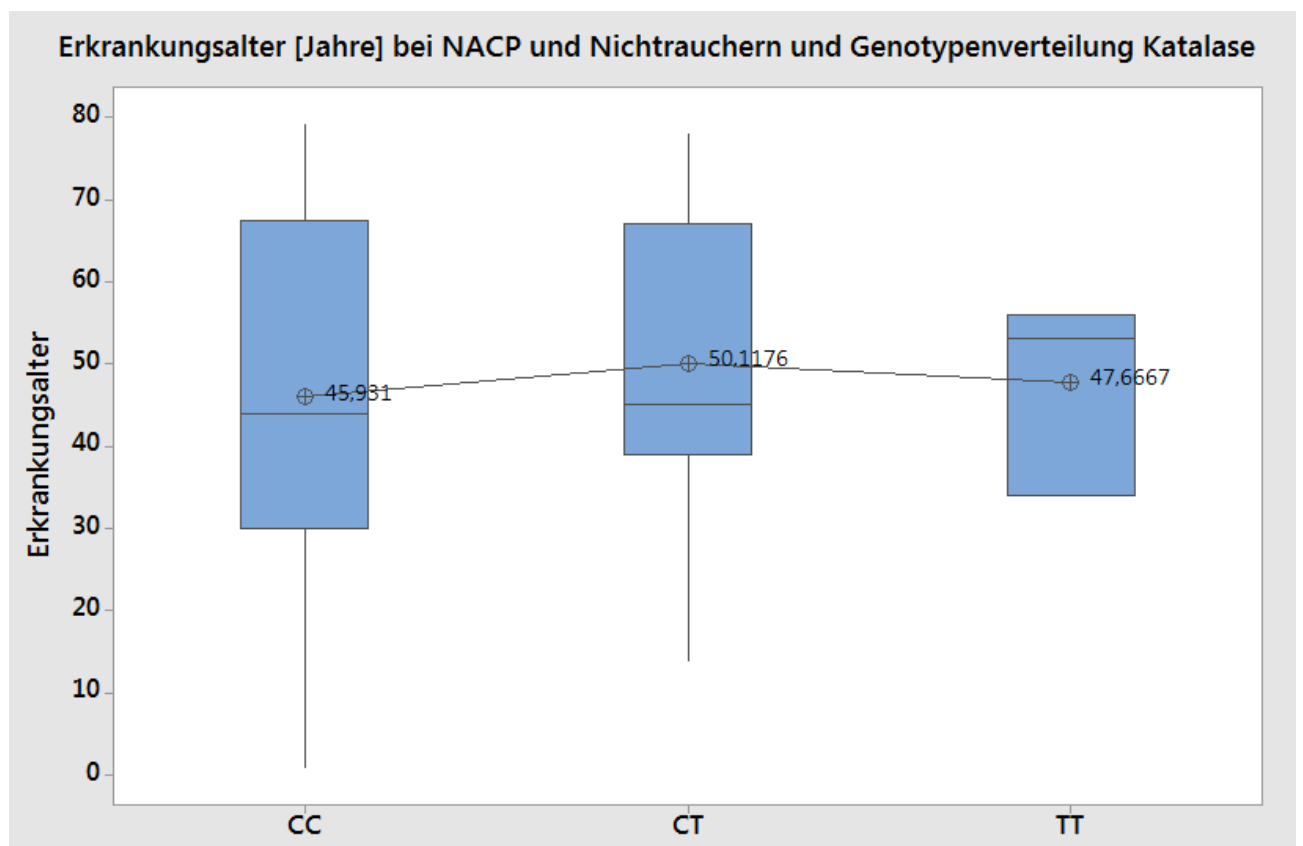


Abb. 52: Boxplot des Erkrankungsalters bei NACP, Nichtrauchern und Genotypenverteilung Katalase (Fallgruppe); Angegeben als Anzahl der Einzel- und Mittelwerte der Patienten.

3.4.2.4. Erkrankungsalter und Genotypenverteilung der Katalase bei Rauchern mit NACP

Gruppe 1 bestand aus 29 Patienten mit einer NACP, die rauchten und dem Genotyp CC. Das Durchschnittsalter lag bei $43,6 \pm 16,3$ Jahren. Der jüngste Patient war 13 Jahre, der älteste 73 Jahre.

Gruppe 2 bestand aus 16 Patienten mit einer NACP, die rauchten und dem Genotyp CT. Das Durchschnittsalter lag bei $46,1 \pm 17,5$ Jahren. Der jüngste Patient war 20 Jahre, der älteste 77 Jahre.

Gruppe 3 bestand aus 5 Patienten mit einer NACP, die rauchten und dem Genotyp TT. Das Durchschnittsalter lag bei $45,2 \pm 16,4$ Jahren. Der jüngste Patient war 26 Jahre, der älteste 67 Jahre.

Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht signifikant (1-faktorielle Varianzanalyse, p-Wert = 0,88).

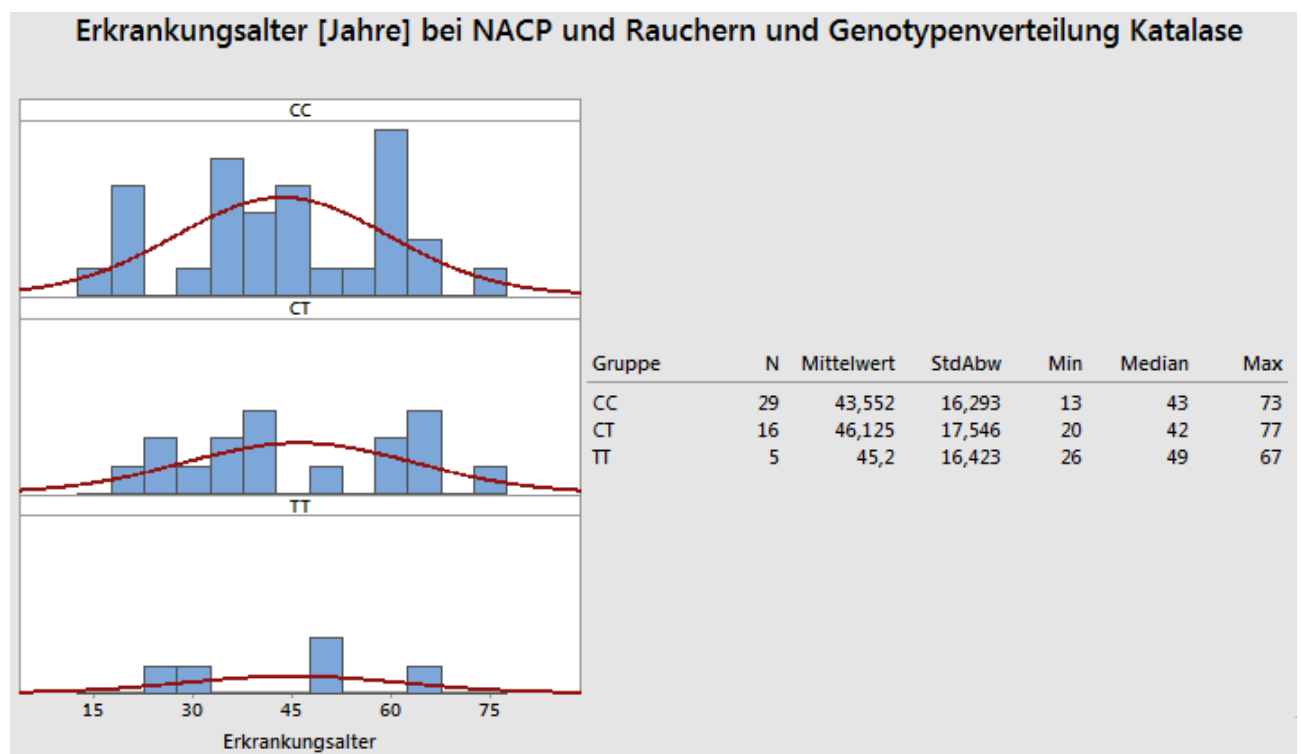


Abb. 53: Grafische Zusammenfassung des Erkrankungsalters bei NACP, Rauchern und Genotypenverteilung Katalase (Fallgruppe); Angegeben als Anzahl der Patienten (N). Max = Maximum; Min = Minimum; StdAbw = Standardabweichung

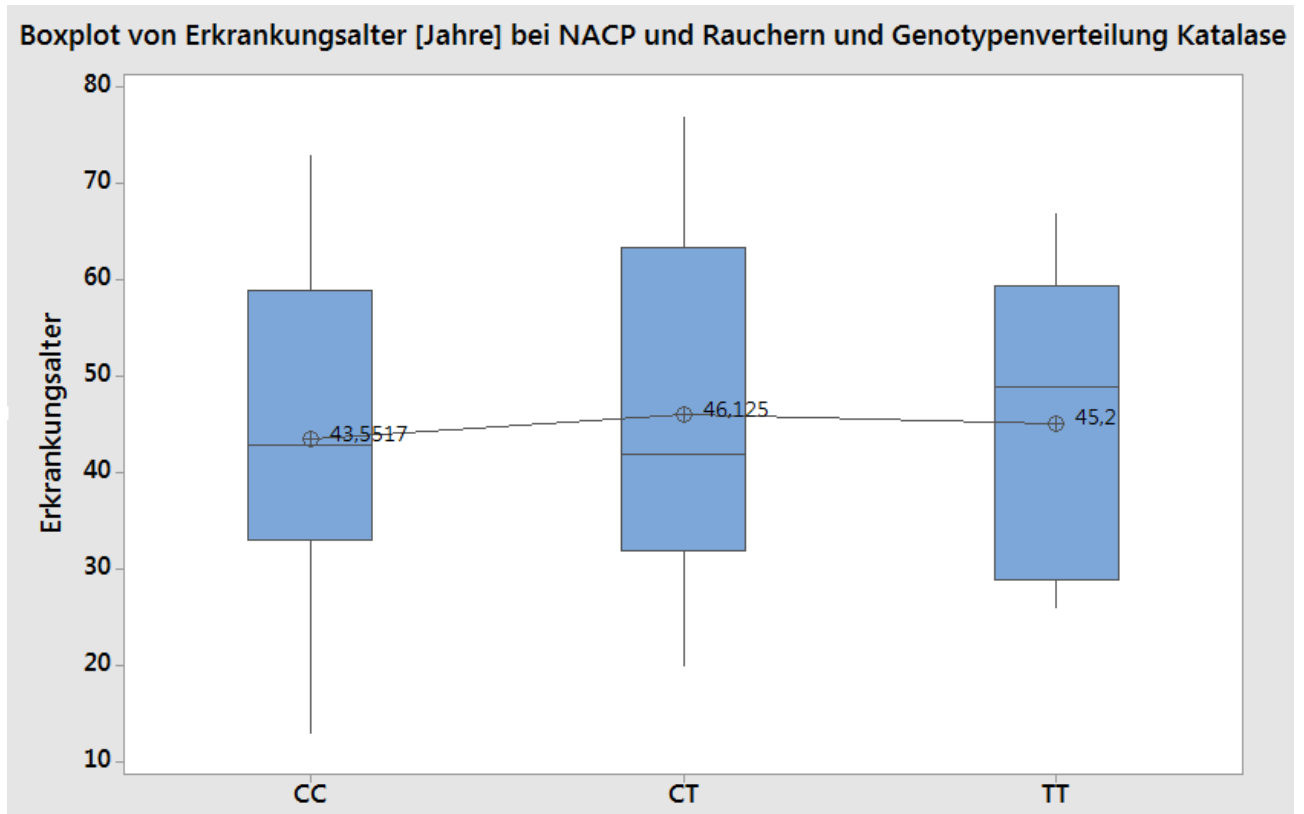


Abb. 54: Boxplot des Erkrankungsalters bei NACP, Rauchern und Genotypenverteilung Katalase (Fallgruppe); Angegeben als Anzahl der Einzel- und Mittelwerte der Patienten.

3.4.2.5. Erkrankungsalter und Genotypenverteilung der Katalase bei Nichtrauchern mit ACP

Gruppe 1 bestand aus 17 Patienten mit einer ACP, die nicht rauchten und dem Genotyp CC. Das Durchschnittsalter lag bei $51,2 \pm 12,0$ Jahren. Der jüngste Patient war 26 Jahre, der älteste 69 Jahre.

Gruppe 2 bestand aus 11 Patienten mit einer ACP, die nicht rauchten und dem Genotyp CT. Das Durchschnittsalter lag bei $55,2 \pm 12,6$ Jahren. Der jüngste Patient war 32 Jahre, der älteste 73 Jahre.

Es gab keine Patienten mit diesen Merkmalen und dem Genotyp TT.

Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht signifikant (1-faktorielle Varianzanalyse, p-Wert = 0,41).

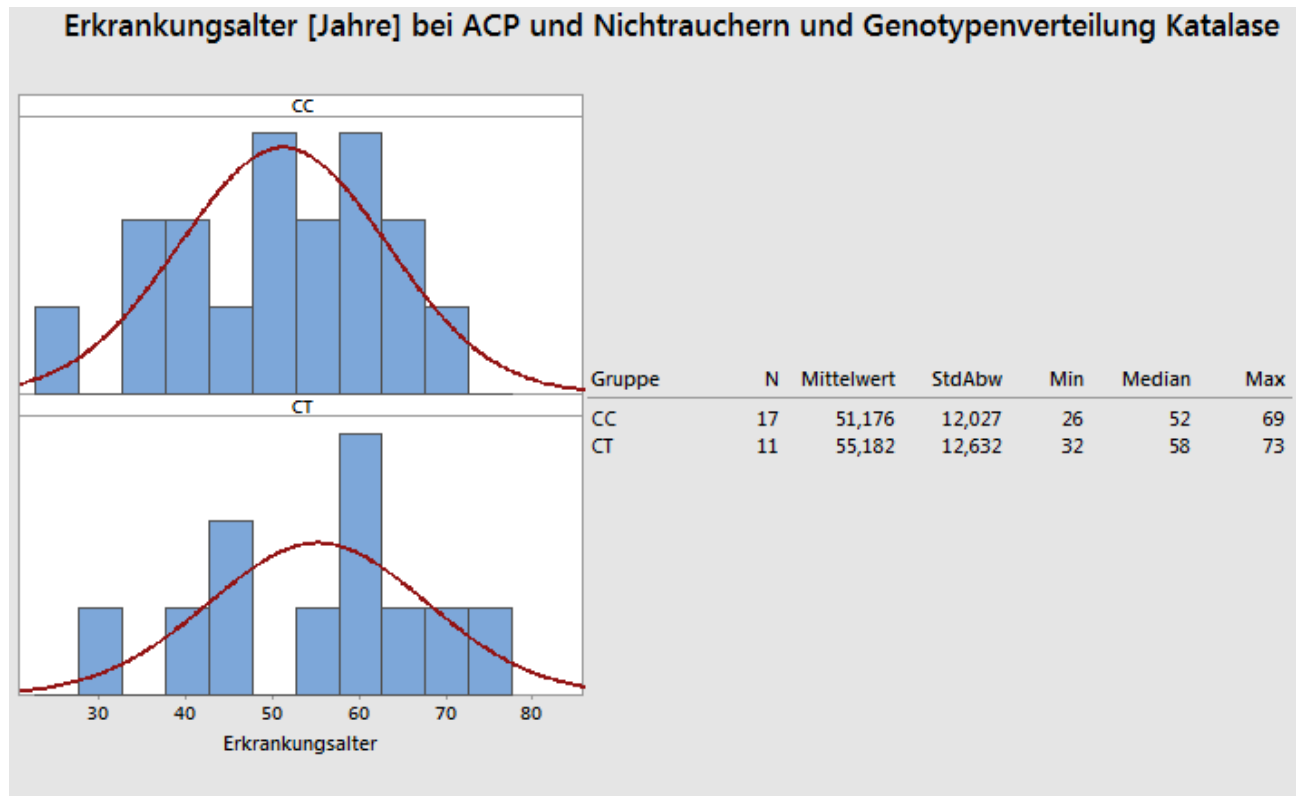


Abb. 55: Grafische Zusammenfassung des Erkrankungsalters bei ACP, Nichtrauchern und Genotypenverteilung Katalase (Fallgruppe); Angegeben als Anzahl der Patienten (N). Max = Maximum; Min = Minimum; StdAbw = Standardabweichung

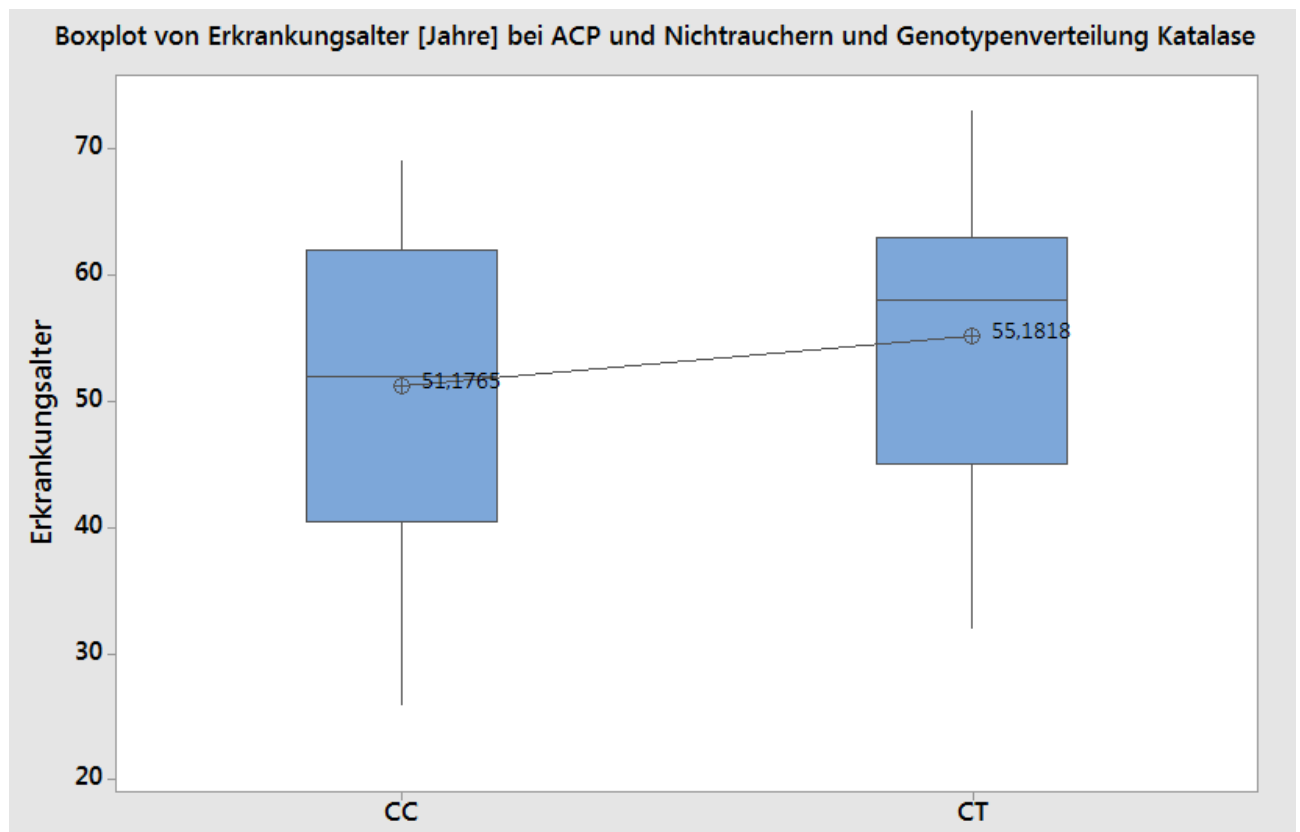


Abb. 56: Boxplot des Erkrankungsalters bei ACP, Nichtrauchern und Genotypenverteilung Katalase (Fallgruppe); Angegeben als Anzahl der Einzel- und Mittelwerte der Patienten.

3.4.2.6. Erkrankungsalter und Genotypenverteilung der Katalase bei Rauchern mit ACP

Gruppe 1 bestand aus 236 Patienten mit einer ACP, die rauchten und dem Genotyp CC. Das Durchschnittsalter lag bei $43,9 \pm 10,0$ Jahren. Der jüngste Patient war 22 Jahre, der älteste 73 Jahre.

Gruppe 2 bestand aus 116 Patienten mit einer ACP, die rauchten und dem Genotyp CT. Das Durchschnittsalter lag bei $44,1 \pm 11,2$ Jahren. Der jüngste Patient war 18 Jahre, der älteste 76 Jahre.

Gruppe 3 bestand aus 27 Patienten mit einer ACP, die rauchten und dem Genotyp TT. Das Durchschnittsalter lag bei $41,7 \pm 7,9$ Jahren. Der jüngste Patient war 29 Jahre, der älteste 57 Jahre.

Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht signifikant (1-faktorielle Varianzanalyse, p-Wert = 0,53).

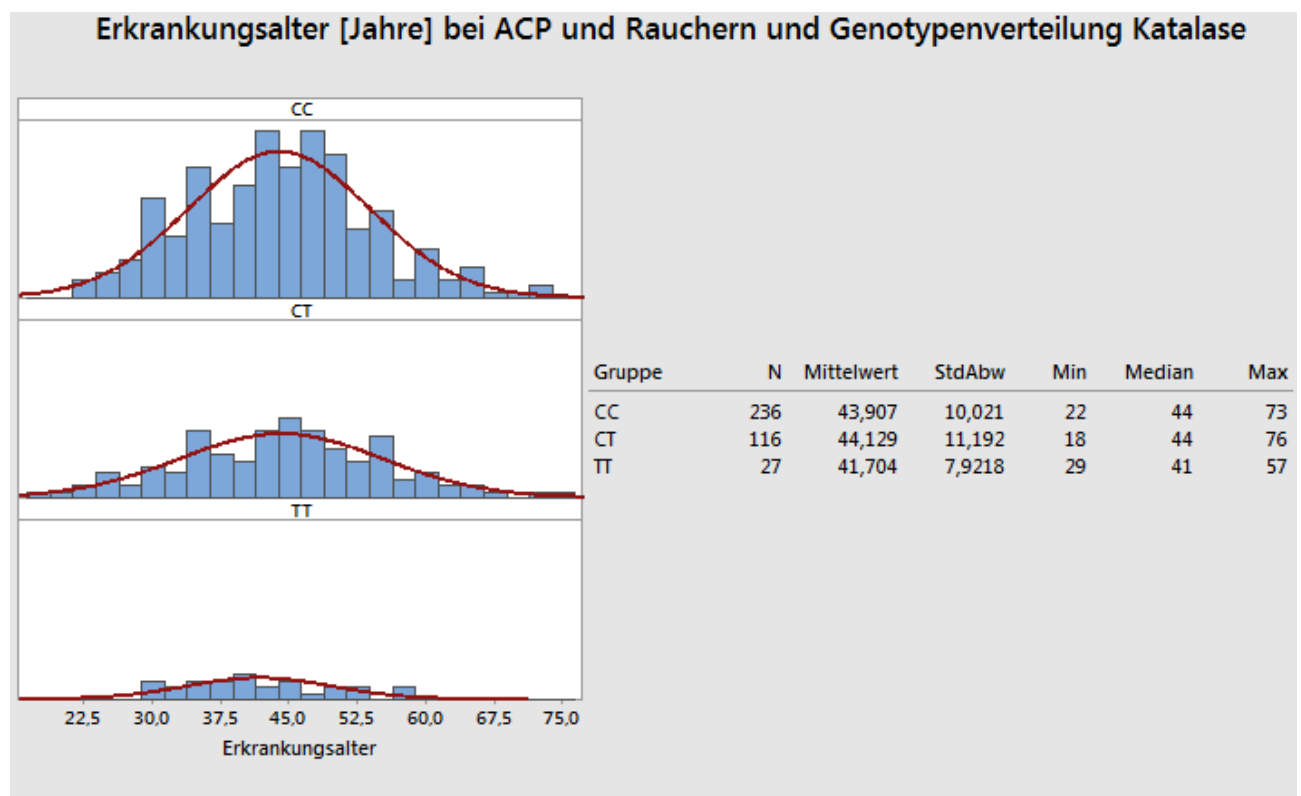


Abb. 57: Grafische Zusammenfassung des Erkrankungsalters bei ACP, Rauchern und Genotypenverteilung Katalase (Fallgruppe); Angegeben als Anzahl der Patienten (N). Max = Maximum; Min = Minimum; StdAbw = Standardabweichung

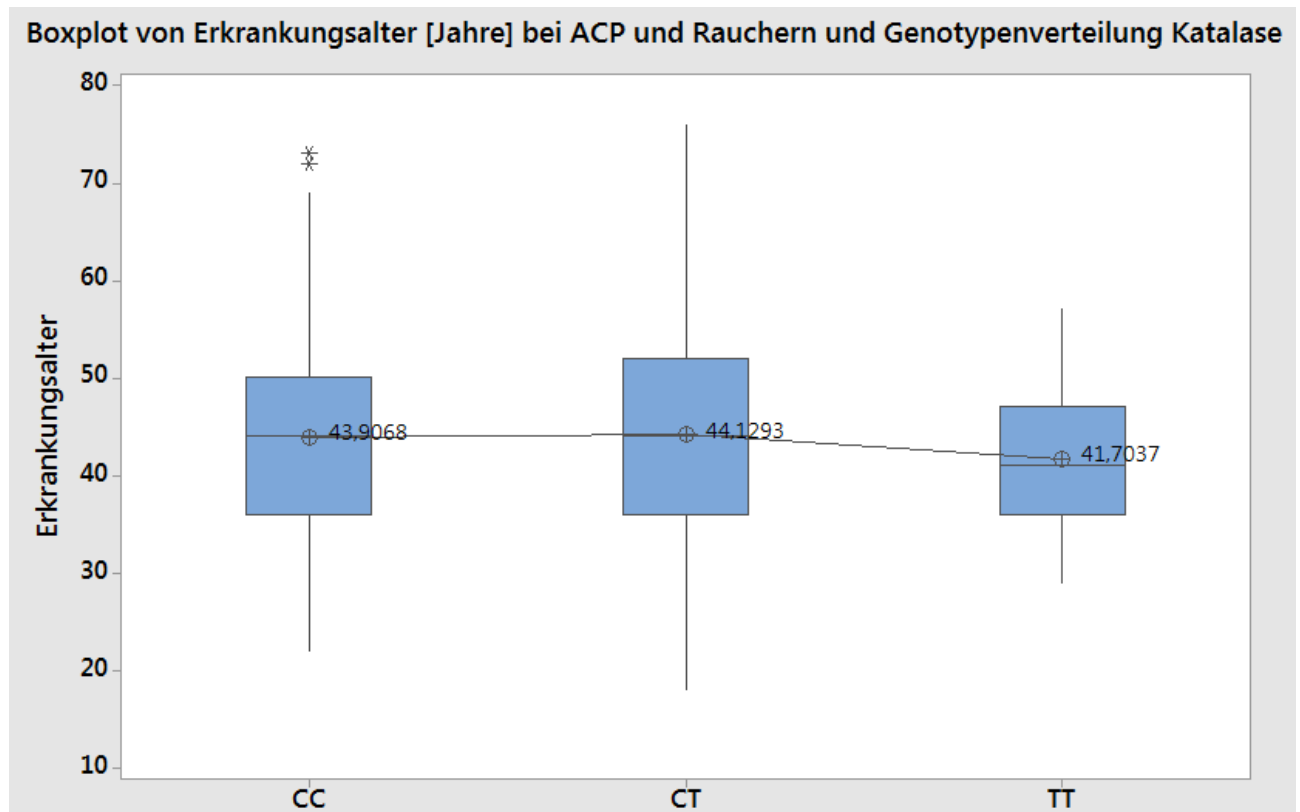


Abb. 58: Grafische Zusammenfassung des Erkrankungsalters bei ACP, Rauchern und Genotypenverteilung Katalase (Fallgruppe); Angegeben als Anzahl der Einzel- und Mittelwerte der Patienten.

3.4.3. Erkrankungsalter in Abhängigkeit vom MnSOD rs4880-Polymorphismus

3.4.3.1. Erkrankungsalter und Genotypenverteilung MnSOD

Von den 583 Patienten konnte bei 573 Daten zum Erkrankungsalter und dem rs4880-Polymorphismus im MnSOD-Gen erhoben werden.

Bei den 138 Patienten mit dem Genotyp CC lag das durchschnittliche Erkrankungsalter bei $44,1 \pm 12,1$ Jahren. Der jüngste Patient war 13 Jahre, der älteste 78 Jahre.

Bei den 298 Patienten mit dem Genotyp TC lag das durchschnittliche Erkrankungsalter bei $45,4 \pm 12,1$ Jahren. Der jüngste Patient war 14 Jahre, der älteste 81 Jahre.

Bei den 137 Patienten mit dem Genotyp TT lag das durchschnittliche Erkrankungsalter bei $45,3 \pm 14,6$ Jahren. Der jüngste Patient war 1 Jahr, der älteste 81 Jahre.

Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht signifikant (1-faktorielle Varianzanalyse, p-Wert = 0,60).

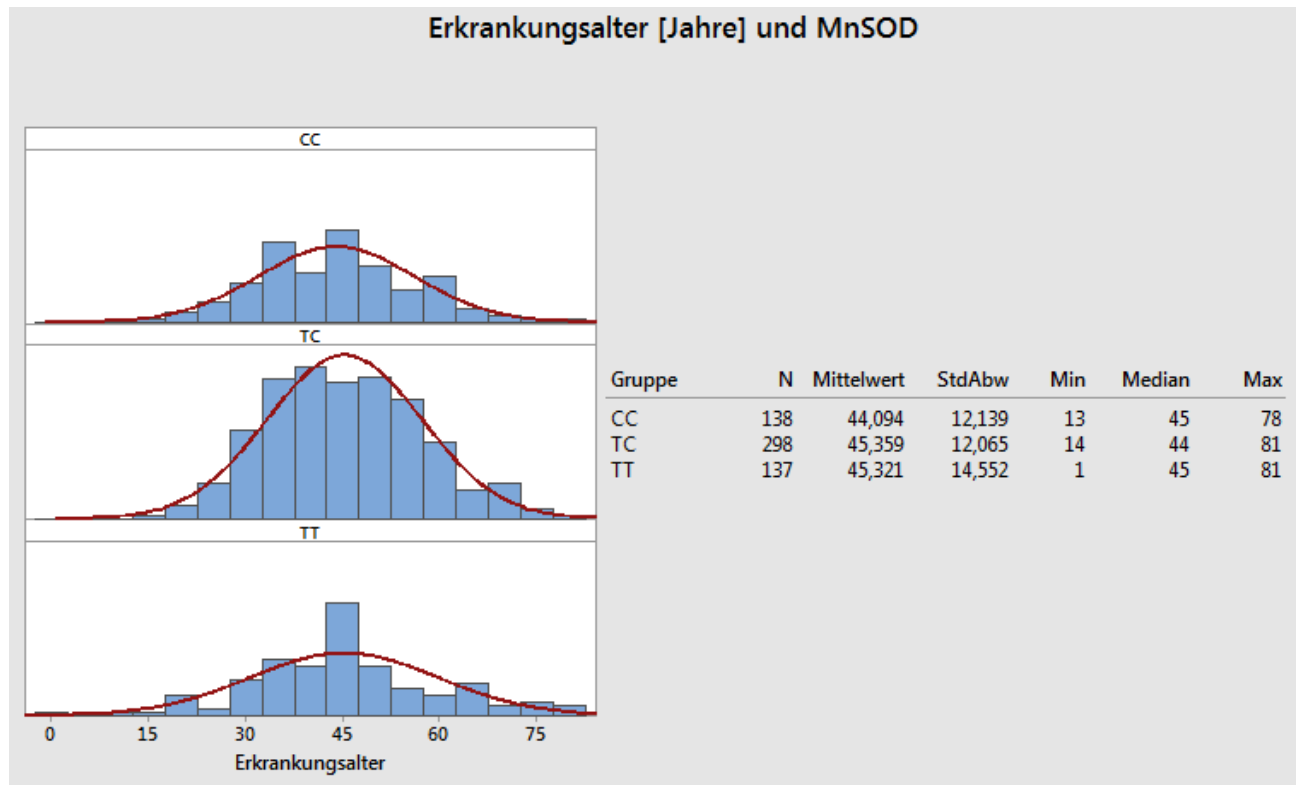


Abb. 59: Grafische Zusammenfassung des Erkrankungsalters und Genotypenverteilung MnSOD (Fallgruppe); Angegeben als Anzahl der Patienten (N). Max = Maximum; Min = Minimum; StdAbw = Standardabweichung

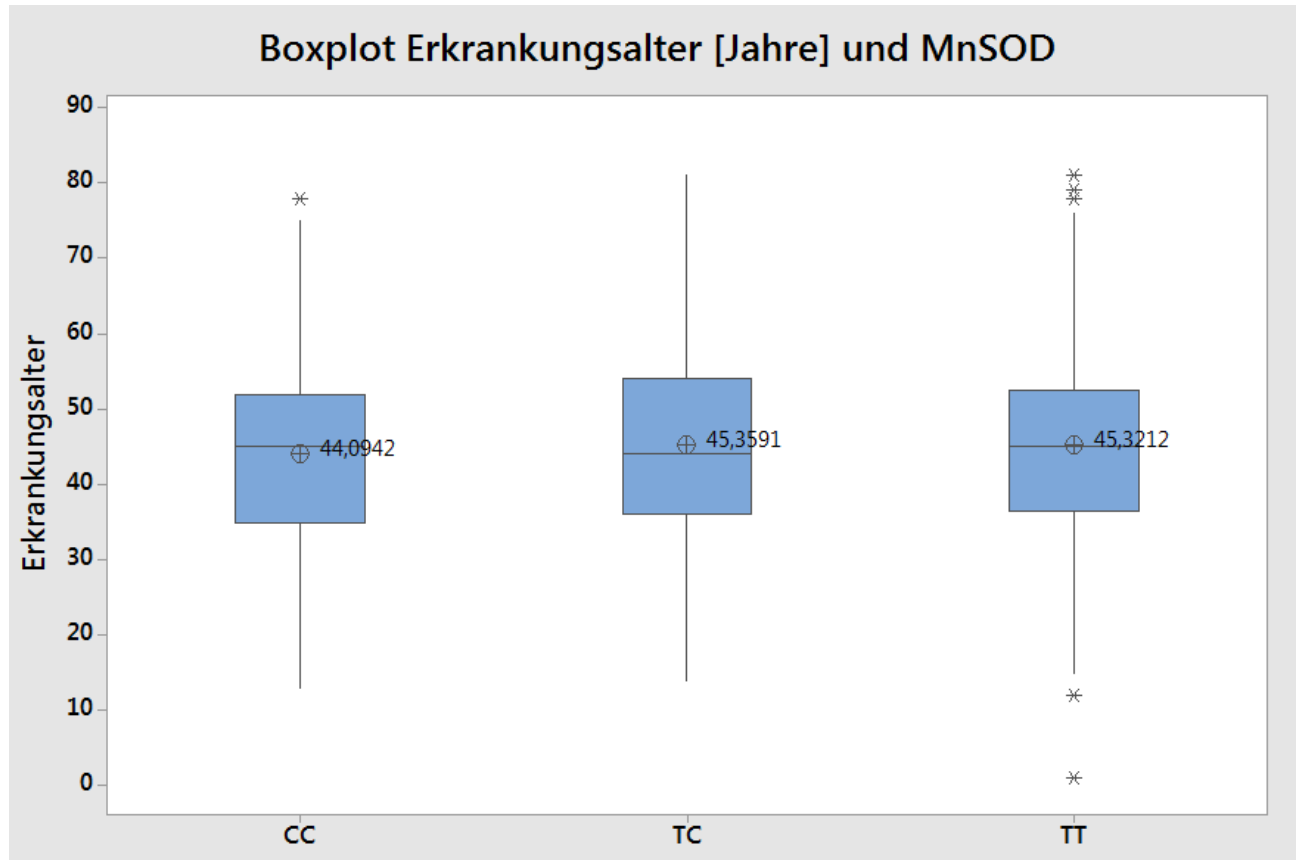


Abb. 60: Boxplot des Erkrankungsalters und Genotypenverteilung MnSOD (Fallgruppe); Angegeben als Anzahl der Einzel- und Mittelwerte der Patienten.

3.4.3.2. Erkrankungsalter und Genotypenverteilung MnSOD nach Raucherstatus

Gruppe 1 bestand aus 100 Rauchern mit dem Genotyp CC. Das Durchschnittsalter lag bei $42,4 \pm 10,8$ Jahren. Der jüngste Patient war 13 Jahre, der älteste 66 Jahre.

Gruppe 2 bestand aus 235 Rauchern mit dem Genotyp TC. Das Durchschnittsalter lag bei $44,8 \pm 11,2$ Jahren. Der jüngste Patient war 18 Jahre, der älteste 77 Jahre.

Gruppe 3 bestand aus 94 Rauchern mit dem Genotyp TT. Das Durchschnittsalter lag bei $43,3 \pm 11,3$ Jahren. Der jüngste Patient war 20 Jahre, der älteste 73 Jahre.

Gruppe 4 bestand aus 20 Nichtrauchern mit dem Genotyp CC. Das Durchschnittsalter lag bei $50,5 \pm 13,1$ Jahren. Der jüngste Patient war 28 Jahre, der älteste 75 Jahre.

Gruppe 5 bestand aus 31 Nichtrauchern mit dem Genotyp TC. Das Durchschnittsalter lag bei $48,3 \pm 16,7$ Jahren. Der jüngste Patient war 14 Jahre, der älteste 71 Jahre.

Gruppe 6 bestand aus 26 Nichtrauchern mit dem Genotyp TT. Das Durchschnittsalter lag bei $49,9 \pm 21,9$ Jahren. Der jüngste Patient war 1 Jahr, der älteste 79 Jahre.

Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht signifikant (2-faktorielle Varianzanalyse, p-Wert Nikotin*MnSOD = 0,45).

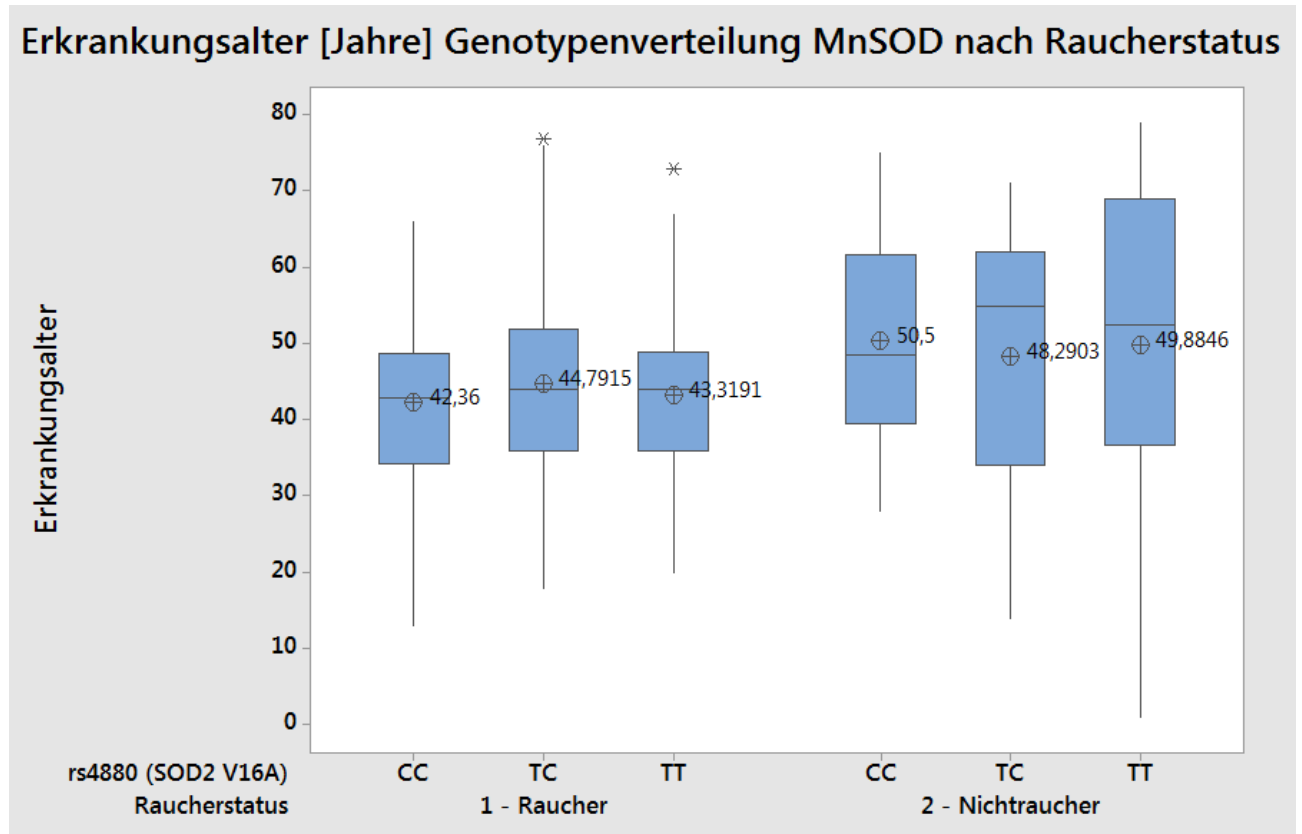


Abb. 61: Boxplot des Erkrankungsalters und Genotypenverteilung MnSOD und Raucherstatus (Fallgruppe); Angegeben als Anzahl der Einzel- und Mittelwerte der Patienten.

Tabelle 4: Genotypenverteilung Katalase und MnSOD nach Geschlecht, Raucherstatus und Ätiologie mit bekanntem Erkrankungsalter (Fallgruppe); CAT = Catalase; MnSOD = Mangansuperoxiddismutase

CAT	CC	CT	TT	Summe
Gesamt	345	190	38	573
Männer	272	150	33	455
Frauen	73	40	5	118
ACP	284	154	30	468
NACP	61	36	8	105
Raucher	265	132	32	429
Nichtraucher	46	28	3	77
Unbekannt	34	30	3	67
MnSOD	CC	CT	TT	Summe
Gesamt	138	298	137	573
Männer	115	242	98	455
Frauen	23	56	39	118
ACP	120	241	107	468
NACP	18	57	30	105
Raucher	100	235	94	429
Nichtraucher	20	31	26	77
Unbekannt	18	32	17	67

3.4.3.3. Erkrankungsalter und Genotypenverteilung MnSOD bei Nichtrauchern mit NACP

Gruppe 1 bestand aus 12 Patienten mit einer NACP, die nicht rauchten und dem Genotyp CC. Das Durchschnittsalter lag bei $49,1 \pm 14,9$ Jahren. Der jüngste Patient war 28 Jahre, der älteste 75 Jahre.

Gruppe 2 bestand aus 20 Patienten mit einer NACP, die nicht rauchten und dem Genotyp CT. Das Durchschnittsalter lag bei $46,2 \pm 17,8$ Jahren. Der jüngste Patient war 14 Jahre, der älteste 71 Jahre.

Gruppe 3 bestand aus 17 Patienten mit einer NACP, die nicht rauchten und dem Genotyp TT. Das Durchschnittsalter lag bei $47,9 \pm 25,8$ Jahren. Der jüngste Patient war 1 Jahr, der älteste 79 Jahre.

Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht signifikant (1-faktorielle Varianzanalyse, p-Wert = 0,92).

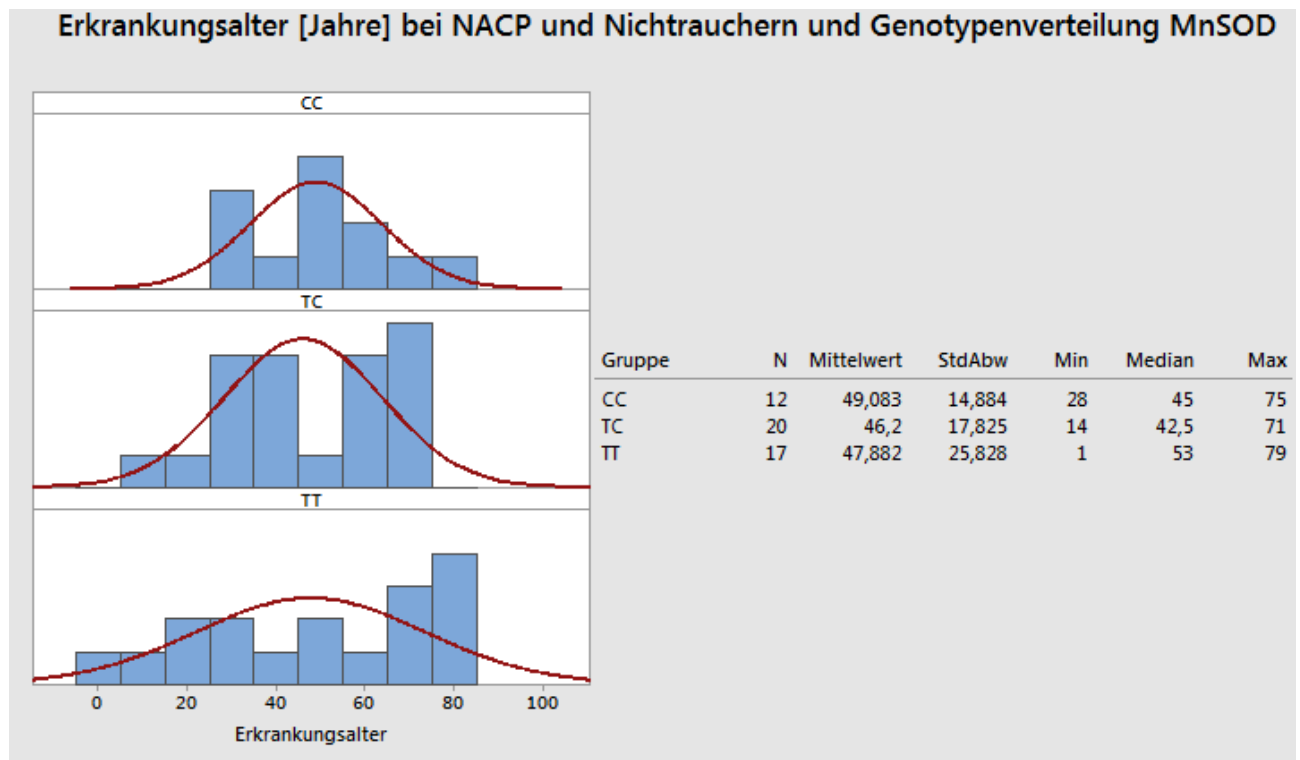


Abb. 62: Grafische Zusammenfassung des Erkrankungsalters bei NACP, Nichtrauchern und Genotypenverteilung MnSOD (Fallgruppe); Angegeben als Anzahl der Patienten (N). Max = Maximum; Min = Minimum; StdAbw = Standardabweichung

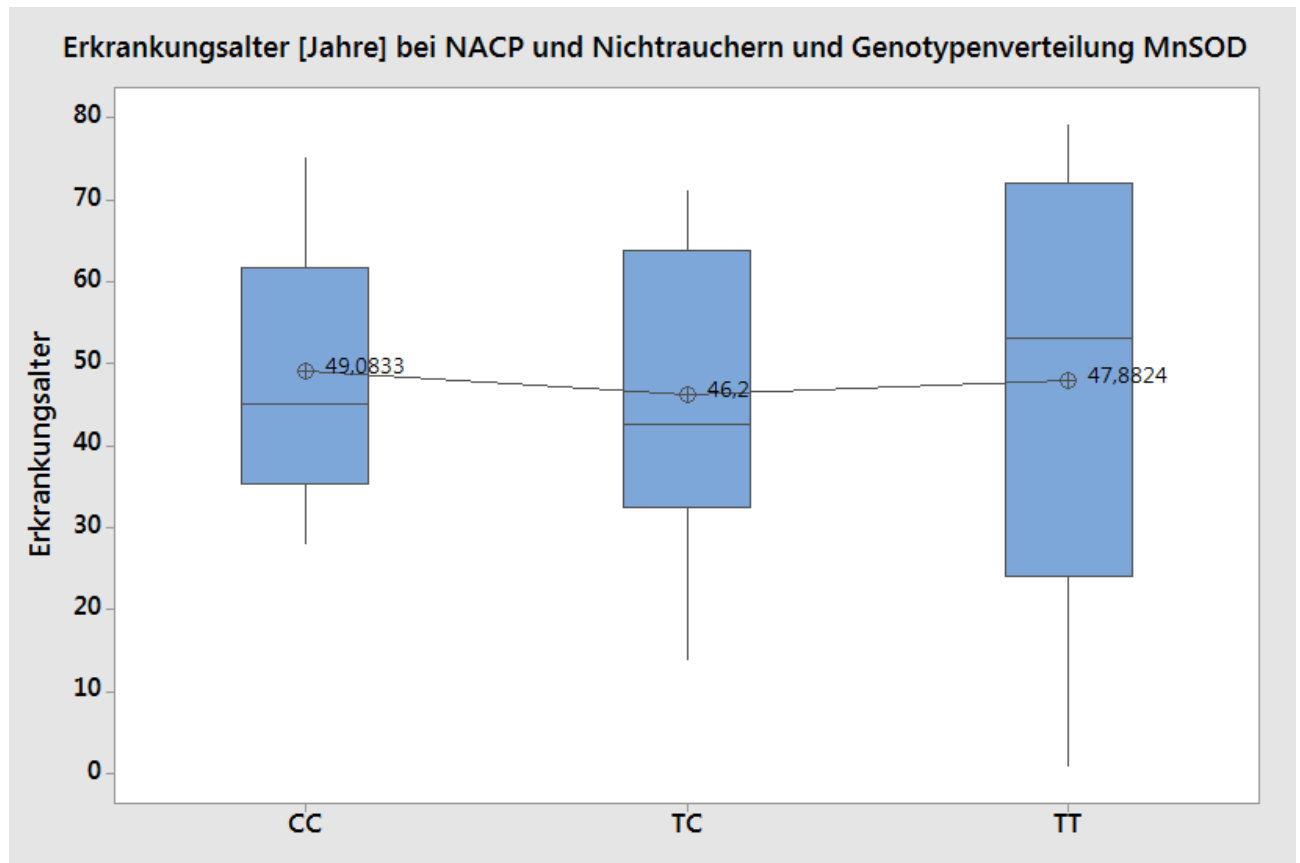


Abb. 63: Boxplot des Erkrankungsalters bei NACP, Nichtrauchern und Genotypenverteilung MnSOD (Fallgruppe); Angegeben als Anzahl der Einzel- und Mittelwerte der Patienten.

3.4.3.4. Erkrankungsalter und Genotypenverteilung MnSOD bei Rauchern mit NACP

Gruppe 1 bestand aus 5 Patienten mit einer NACP, die rauchten und dem Genotyp CC. Das Durchschnittsalter lag bei $33,4 \pm 15,2$ Jahren. Der jüngste Patient war 13 Jahre, der älteste 49 Jahre.

Gruppe 2 bestand aus 33 Patienten mit einer NACP, die rauchten und dem Genotyp TC. Das Durchschnittsalter lag bei $47,0 \pm 15,4$ Jahren. Der jüngste Patient war 18 Jahre, der älteste 77 Jahre.

Gruppe 3 bestand aus 12 Patienten mit einer NACP, die rauchten und dem Genotyp TT. Das Durchschnittsalter lag bei $42,5 \pm 18,6$ Jahren. Der jüngste Patient war 20 Jahre, der älteste 67 Jahre.

Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht signifikant (1-faktorielle Varianzanalyse, p-Wert = 0,20).

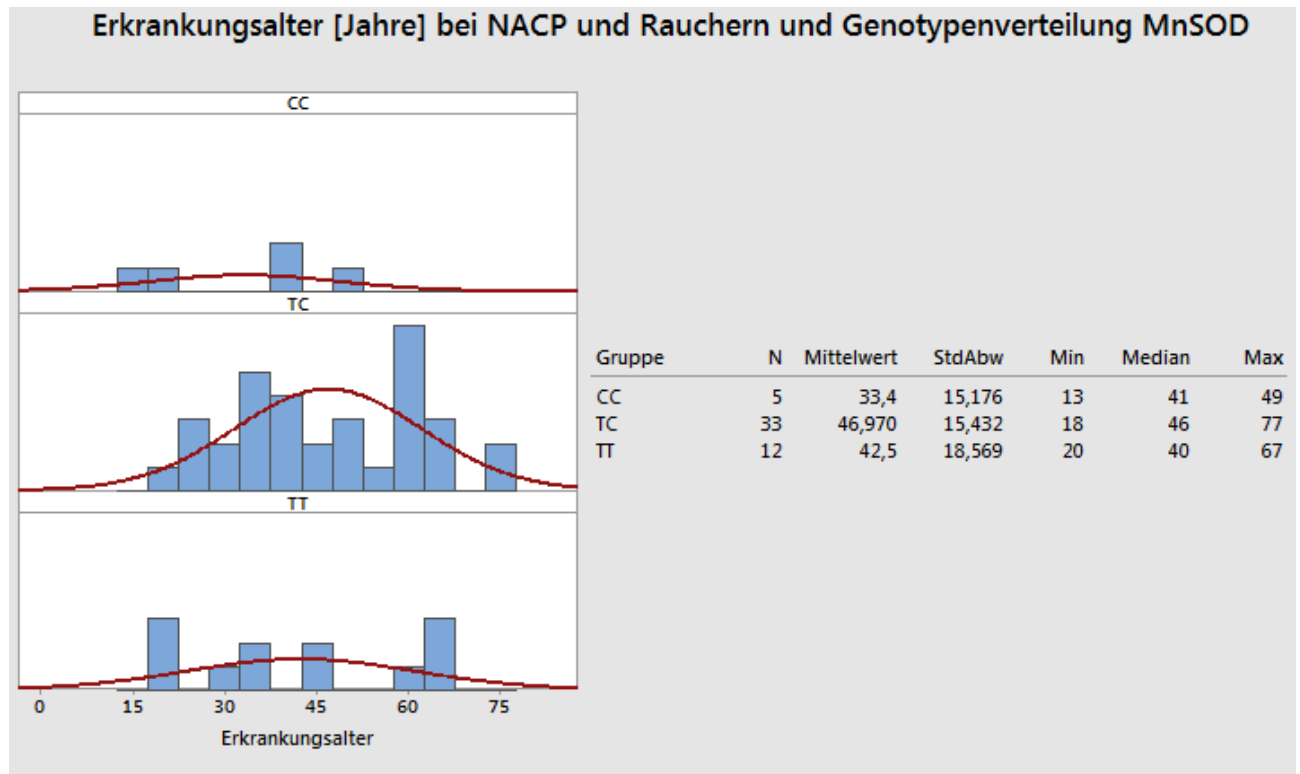


Abb. 64: Grafische Zusammenfassung des Erkrankungsalters bei NACP, Rauchern und Genotypenverteilung MnSOD (Fallgruppe); Angegeben als Anzahl der Patienten (N). Max = Maximum; Min = Minimum; StdAbw = Standardabweichung

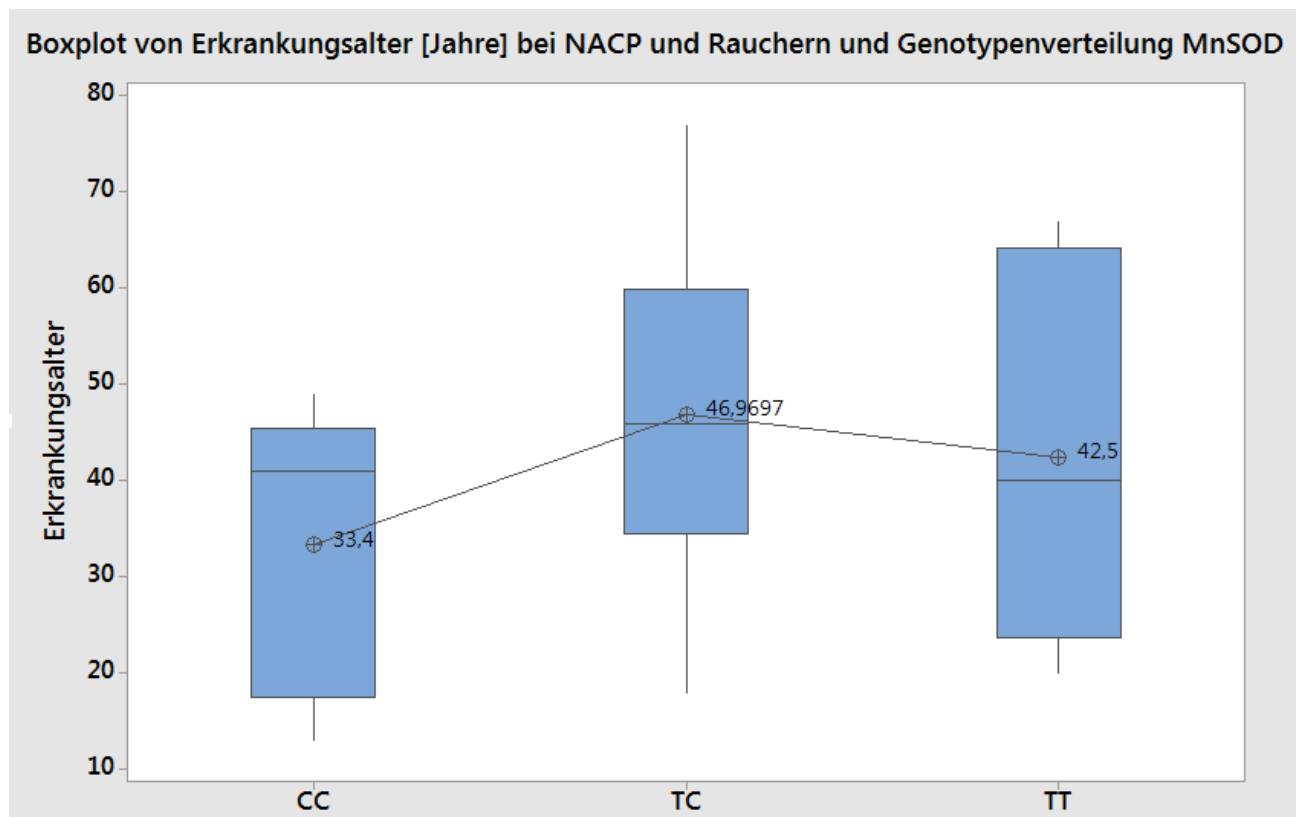


Abb. 65: Boxplot des Erkrankungsalters bei NACP, Rauchern und Genotypenverteilung MnSOD (Fallgruppe; Angegeben als Anzahl der Einzel- und Mittelwerte der Patienten.

3.4.3.5. Erkrankungsalter und Genotypenverteilung MnSOD bei Nichtrauchern mit ACP

Gruppe 1 bestand aus 8 Patienten mit einer ACP, die nicht rauchten und dem Genotyp CC. Das Durchschnittsalter lag bei $52,6 \pm 10,6$ Jahren. Der jüngste Patient war 37 Jahre, der älteste 65 Jahre.

Gruppe 2 bestand aus 11 Patienten mit einer ACP, die nicht rauchten und dem Genotyp TC. Das Durchschnittsalter lag bei $52,1 \pm 14,4$ Jahren. Der jüngste Patient war 26 Jahre, der älteste 71 Jahre.

Gruppe 3 bestand aus 9 Patienten mit einer ACP, die nicht rauchten und dem Genotyp TT. Das Durchschnittsalter lag bei $53,7 \pm 12,0$ Jahren. Der jüngste Patient war 39 Jahre, der älteste 73 Jahre.

Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht signifikant (1-faktorielle Varianzanalyse, p-Wert = 0,96).

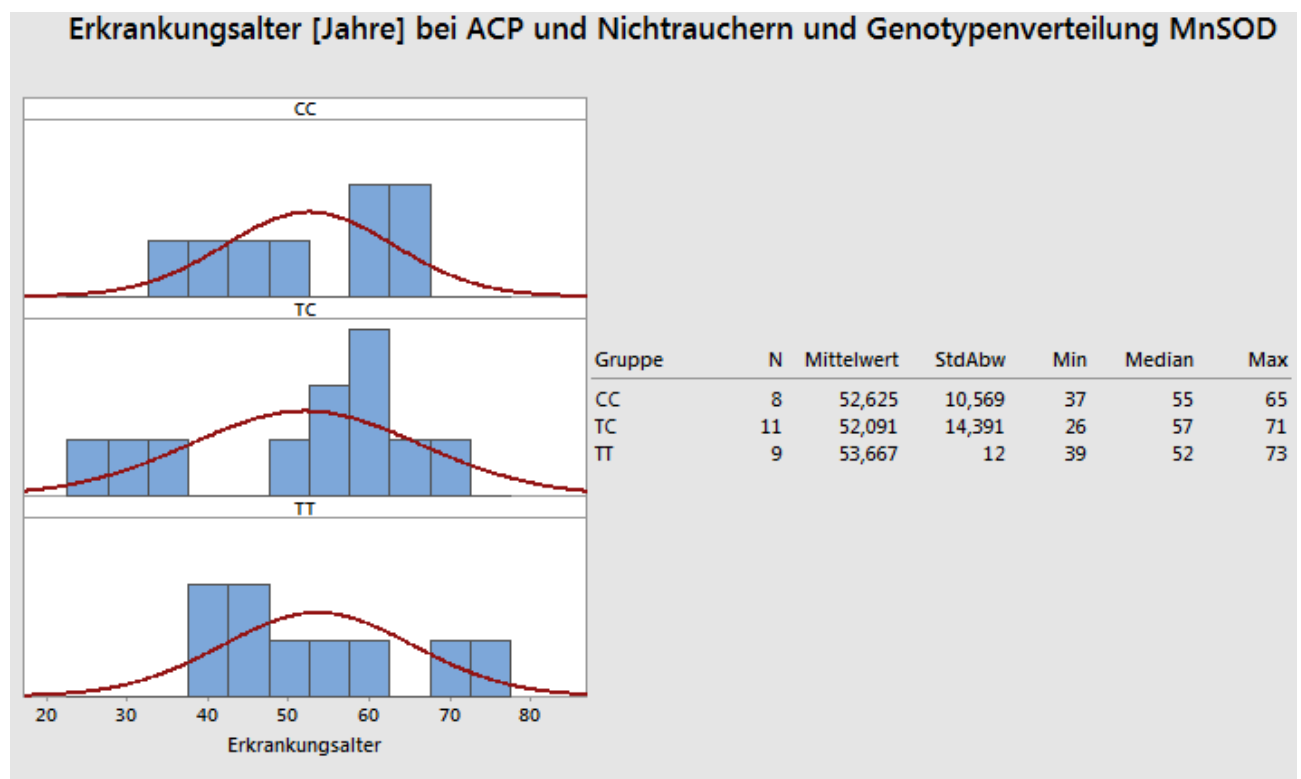


Abb. 66: Grafische Zusammenfassung des Erkrankungsalters bei ACP, Nichtrauchern und Genotypenverteilung MnSOD (Fallgruppe); Angegeben als Anzahl der Patienten (N). Max = Maximum; Min = Minimum; StdAbw = Standardabweichung

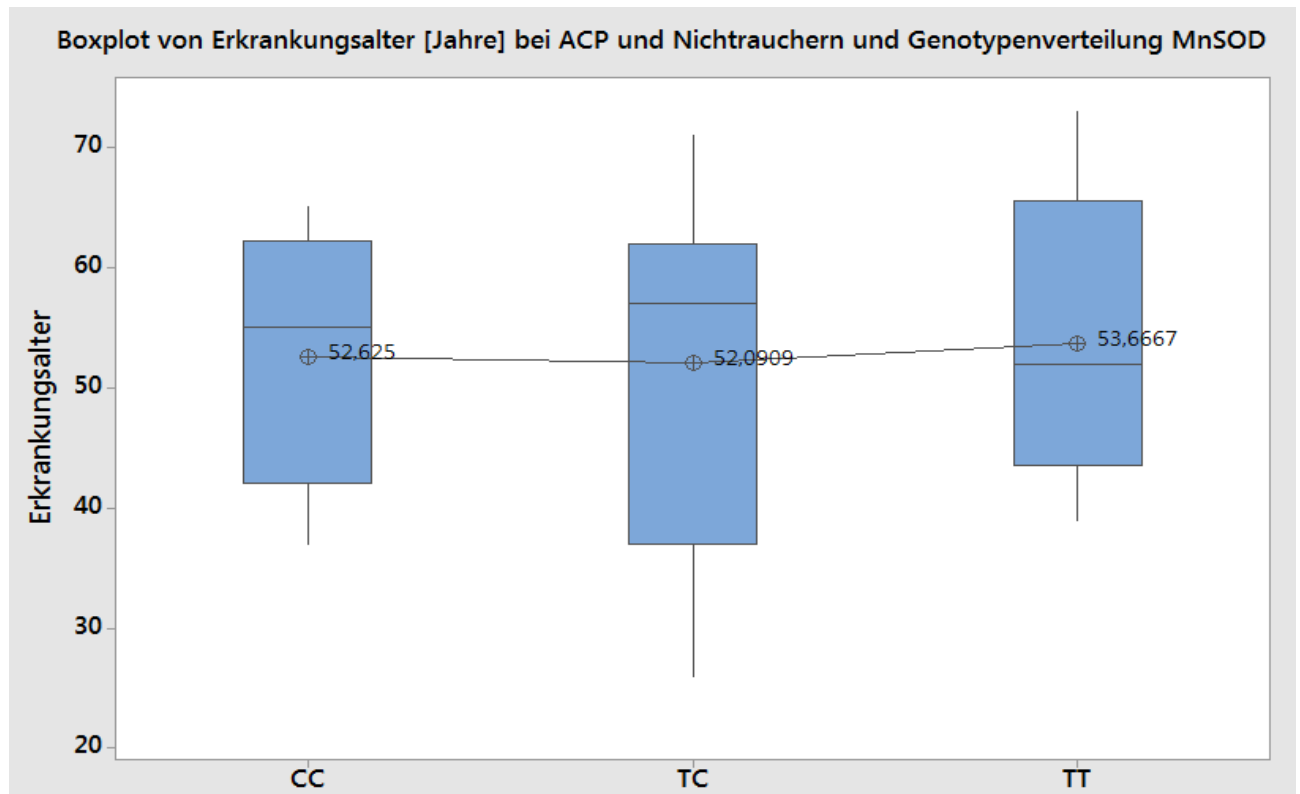


Abb. 67: Boxplot des Erkrankungsalters bei ACP, Nichtraucher und Genotypenverteilung MnSOD (Fallgruppe); Angegeben als Anzahl der Einzel- und Mittelwerte der Patienten.

3.4.3.6. Erkrankungsalter und Genotypenverteilung MnSOD bei Rauchern mit ACP

Gruppe 1 bestand aus 95 Patienten mit einer ACP, die rauchten und dem Genotyp CC. Das Durchschnittsalter lag bei $42,8 \pm 10,4$ Jahren. Der jüngste Patient war 18 Jahre, der älteste 66 Jahre.

Gruppe 2 bestand aus 202 Patienten mit einer ACP, die rauchten und dem Genotyp TC. Das Durchschnittsalter lag bei $44,4 \pm 10,3$ Jahren. Der jüngste Patient war 22 Jahre, der älteste 76 Jahre.

Gruppe 3 bestand aus 82 Patienten mit einer ACP, die rauchten und dem Genotyp TT. Das Durchschnittsalter lag bei $43,4 \pm 9,9$ Jahren. Der jüngste Patient war 21 Jahre, der älteste 73 Jahre.

Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht signifikant (1-faktorielle Varianzanalyse, p-Wert = 0,42).

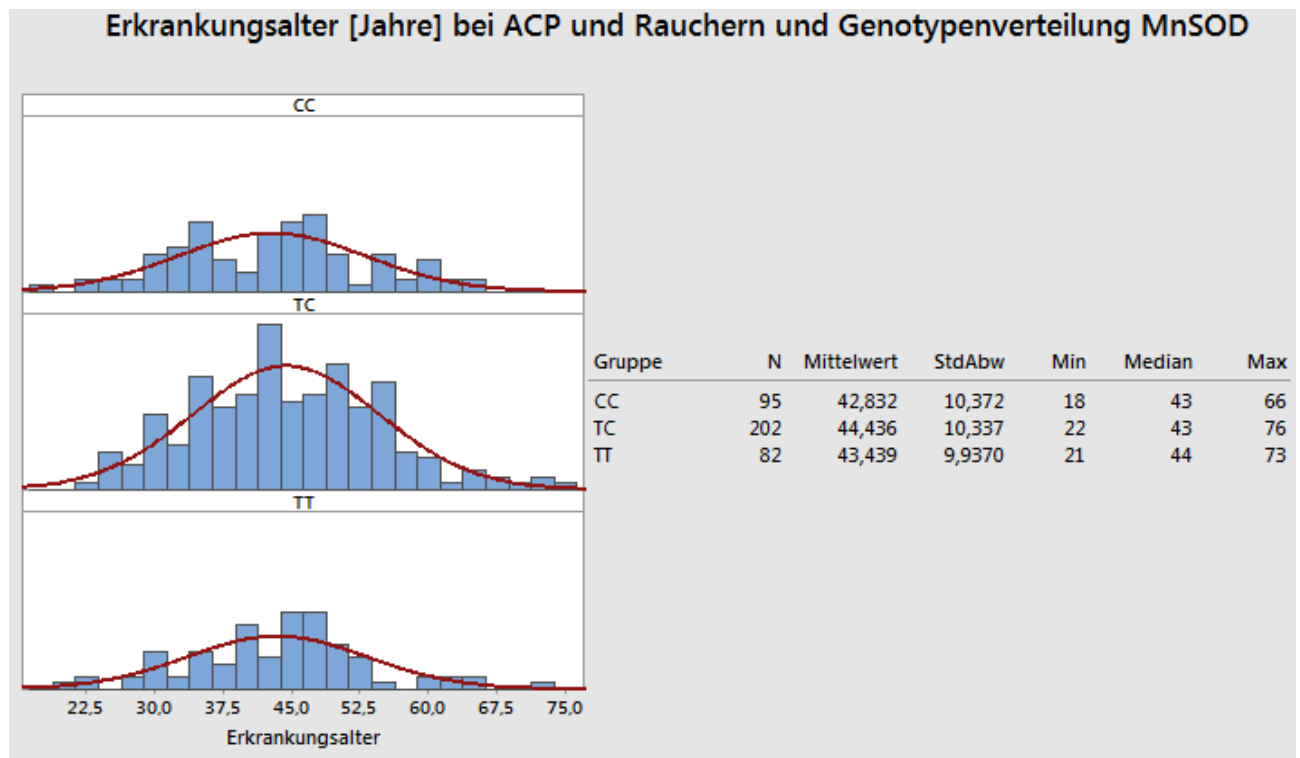


Abb. 68: Grafische Zusammenfassung des Erkrankungsalters bei ACP, Rauchern und Genotypenverteilung MnSOD (Fallgruppe); Angegeben als Anzahl der Patienten (N). Max = Maximum; Min = Minimum; StdAbw = Standardabweichung

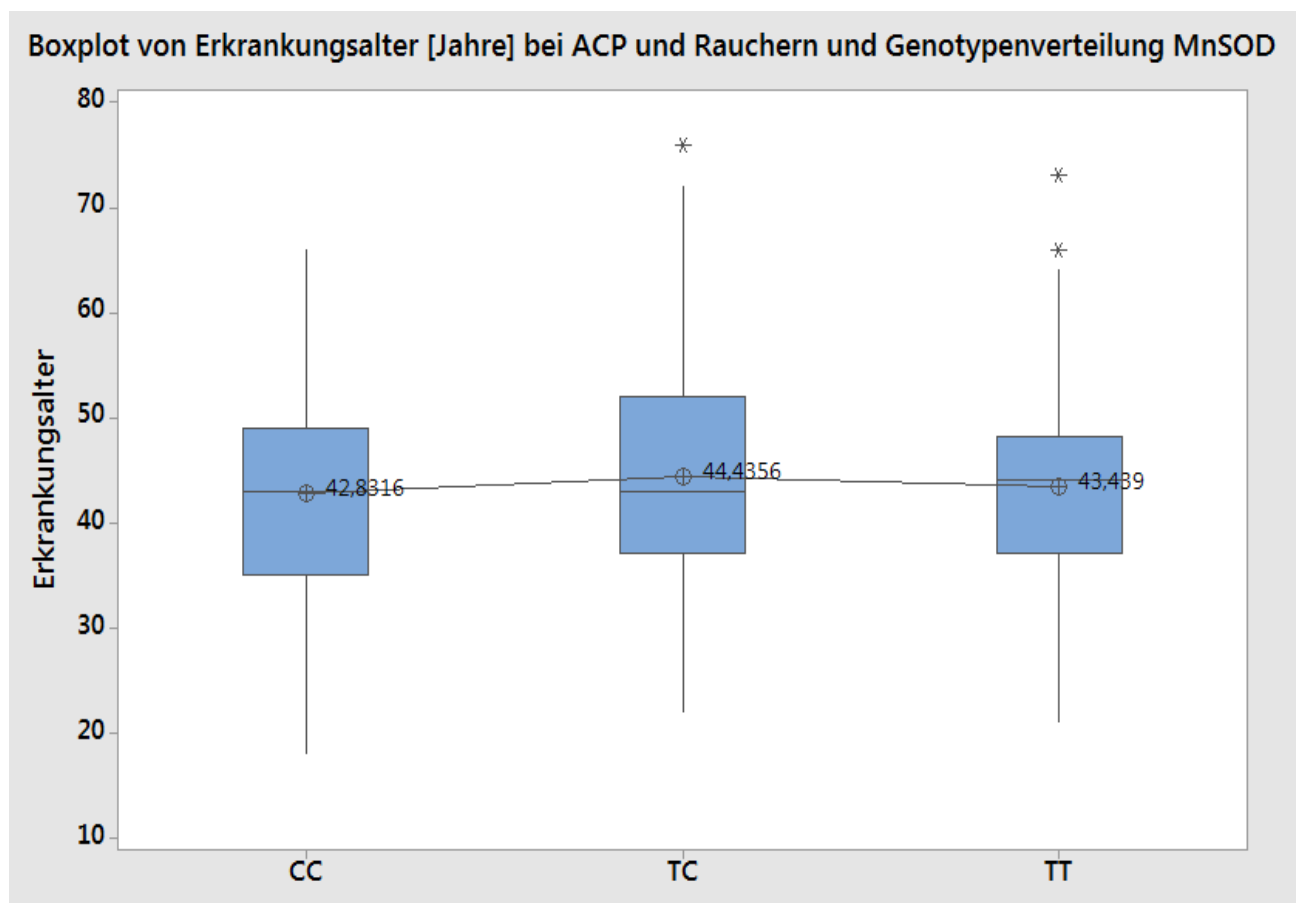


Abb. 69: Boxplot des Erkrankungsalters bei ACP, Rauchern und Genotypenverteilung MnSOD (Fallgruppe); Angegeben als Anzahl der Einzel- und Mittelwerte der Patienten.

3.4.4. Erkrankungsalter und kombinierte Genotypenverteilung Katalase und MnSOD

Von den 583 Patienten konnte bei 573 Daten zum Erkrankungsalter, dem rs1001179-Polymorphismus im Katalase-Gen und dem rs4880-Polymorphismus im MnSOD-Gen erhoben werden.

Bei den 80 Patienten mit dem Genotyp CAT-CC und MnSOD-CC lag das durchschnittliche Erkrankungsalter bei $43,7 \pm 12,7$ Jahren. Der jüngste Patient war 13 Jahre, der älteste 78 Jahre.

Bei den 173 Patienten mit dem Genotyp CAT-CC und MnSOD-TC lag das durchschnittliche Erkrankungsalter bei $45,6 \pm 12,1$ Jahren. Der jüngste Patient war 18 Jahre, der älteste 81 Jahre.

Bei den 92 Patienten mit dem Genotyp CAT-CC und MnSOD-TT lag das durchschnittliche Erkrankungsalter bei $43,9 \pm 14,0$ Jahren. Der jüngste Patient war 1 Jahr, der älteste 79 Jahre.

Bei den 50 Patienten mit dem Genotyp CAT-CT und MnSOD-CC lag das durchschnittliche Erkrankungsalter bei $44,8 \pm 11,8$ Jahren. Der jüngste Patient war 18 Jahre, der älteste 71 Jahre.

Bei den 102 Patienten mit dem Genotyp CAT-CT und MnSOD-TC lag das durchschnittliche Erkrankungsalter bei $45,8 \pm 12,5$ Jahren. Der jüngste Patient war 14 Jahre, der älteste 77 Jahre.

Bei den 38 Patienten mit dem Genotyp CAT-CT und MnSOD-TT lag das durchschnittliche Erkrankungsalter bei $48,9 \pm 15,9$ Jahren. Der jüngste Patient war 20 Jahre, der älteste 81 Jahre.

Bei den 8 Patienten mit dem Genotyp CAT-TT und MnSOD-CC lag das durchschnittliche Erkrankungsalter bei $44,3 \pm 9,2$ Jahren. Der jüngste Patient war 31 Jahre, der älteste 62 Jahre.

Bei den 23 Patienten mit dem Genotyp CAT-TT und MnSOD-TC lag das durchschnittliche Erkrankungsalter bei $42,0 \pm 9,6$ Jahren. Der jüngste Patient war 26 Jahre, der älteste 57 Jahre.

Bei den 7 Patienten mit dem Genotyp CAT-TT und MnSOD-TT lag das durchschnittliche Erkrankungsalter bei $44,1 \pm 12,6$ Jahren. Der jüngste Patient war 32 Jahre, der älteste 67 Jahre.

Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht signifikant (2-faktorielle Varianzanalyse p-Wert CAT*MnSOD = 0,51).

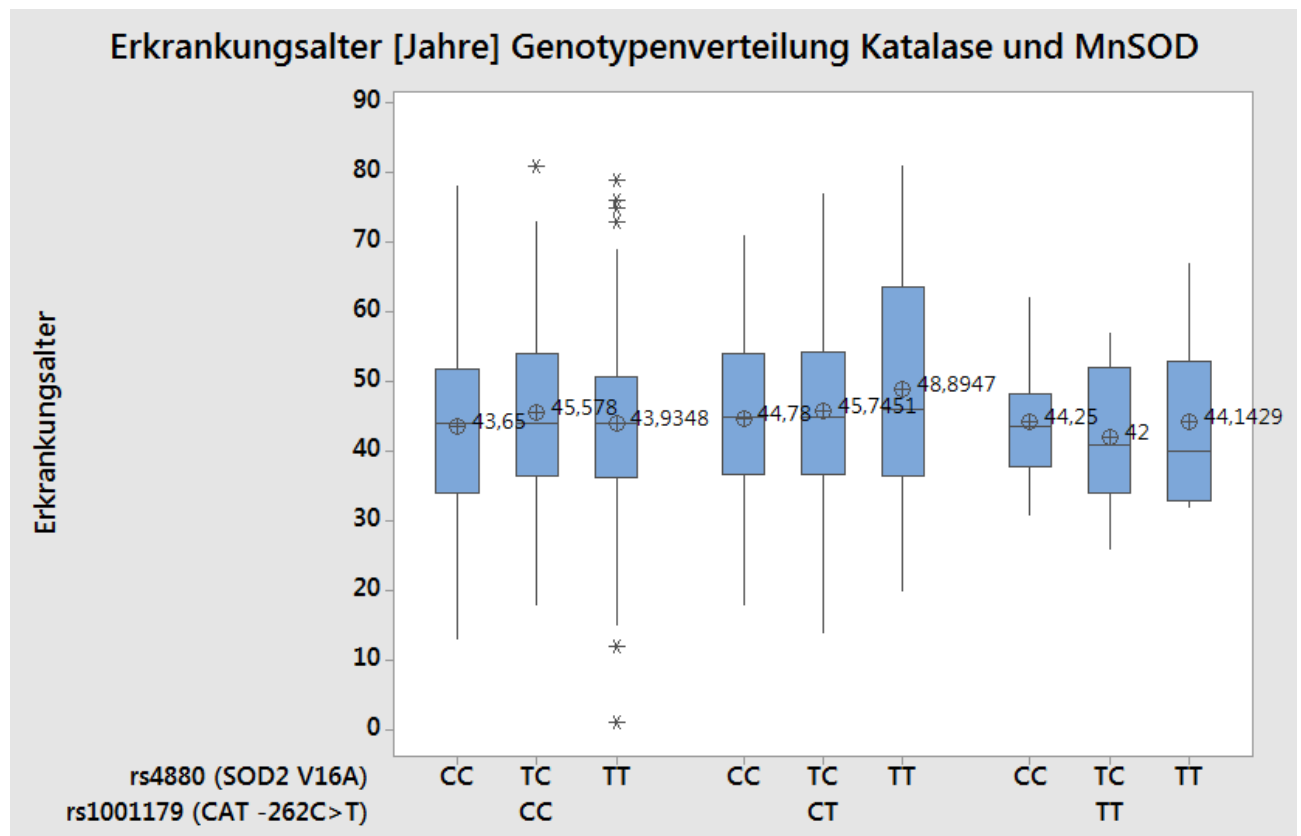


Abb. 70: Boxplot des Erkrankungsalters und Genotypenverteilung Katalase und MnSOD (Fallgruppe); Angegeben als Anzahl der Einzel- und Mittelwerte der Patienten.

Patienten 573													
ALKOHOL	ACP 468												ACP 468
	NACP 105												NACP 105
NIKOTIN	Raucher 379												Raucher 429
	Nichtraucher 28												Nichtraucher 77
GESCHLECHT	Unbekannt 61												Unbekannt 67
	Raucher 50												
CAT	Nichtraucher 49												
	Unbekannt 6												
SOD2	Mann 341	Frau 38	Mann 20	Frau 8	Mann 47	Frau 14	Mann 25	Frau 25	Mann 16	Frau 33	Mann 6	Frau 0	Mann 455
													Frau 118
SOD2	CC 212	CC 24	CC 11	CC 6	CC 21	CC 10	CC 15	CC 14	CC 10	CC 19	CC 3	CC 0	CC 345
	CT 104	CT 12	CT 9	CT 2	CT 23	CT 4	CT 6	CT 10	CT 5	CT 12	CT 3	CT 0	CT 190
SOD2	TT 25	TT 2	TT 0	TT 0	TT 3	TT 0	TT 4	TT 1	TT 1	TT 2	TT 0	TT 0	TT 38
	CC 88	CC 7	CC 6	CC 2	CC 13	CC 4	CC 3	CC 2	CC 4	CC 8	CC 1	CC 0	CC 138
SOD2	CT 182	CT 20	CT 7	CT 4	CT 23	CT 5	CT 18	CT 15	CT 8	CT 12	CT 4	CT 0	CT 298
	TT 71	TT 11	TT 7	TT 2	TT 11	TT 5	TT 4	TT 8	TT 4	TT 13	TT 1	TT 0	TT 137

Abb. 71: Übersicht Patientenkollektiv mit bekanntem Erkrankungsalter nach Ätiologie, Raucherstatus, Geschlecht und genetischen Merkmalen; Angegeben als Anzahl der Patienten.

3.5. Interaktion Rauchen und Alkohol

Zwischen Nikotin und Alkohol zeigte sich eine Wechselwirkung bei schwach signifikantem Interaktionsterm (2-faktorielle Varianzanalyse p-Wert Nikotin*Alkohol 0,0842).

Tabelle 5: Erkrankungsalter in Abhängigkeit Raucherstatus und Ätiologie (Fallgruppe). Angegeben als Erkrankungsjahre der Patienten.

Nikotin	Alkohol	Erkrankungsalter [Jahre]
ja	ja	43,82
ja	nein	44,54
nein	ja	52,75
nein	nein	47,49

3.6. Regressionsanalyse

Bekannte und vermutete Risikofaktoren wie Alkohol, Rauchen, Geschlecht sowie die unterschiedlichen Genvarianten der Katalase und MnSOD, die Einfluss auf die Entstehung einer CP und somit auf das Erkrankungsalter haben könnten, wurden als mögliche Determinanten per multipler linearer Regressionsanalyse untersucht. Das Erkrankungsalter wurde als Surrogatmarker für die Erkrankungsschwere verwendet.

Für die Determinanten Katalase, MnSOD, Geschlecht und Alkohol konnte kein signifikanter Zusammenhang zum Erkrankungsalter festgestellt werden.

Für die Determinante Rauchen zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang (p-Wert 0,0003) zum Erkrankungsalter.

Tabelle 6: Regressionsanalyse der Abhängigkeit des Erkrankungsalters (Fallgruppe); Angabe der Determinanten mit entsprechenden p-Werten.

Determinanten	p-Wert
Katalase	0,4459
MnSOD	0,3647
Geschlecht	0,3634
Alkohol	0,7321
Rauchern	0,0003

4. DISKUSSION

Die wesentlichen Ergebnisse dieser Arbeit waren:

1. Rauchen ist ein unabhängiger Risikofaktor bei der Entstehung der CP
2. Zwischen Alkohol und Rauchen besteht ein synergistischer Effekt bei der Entstehung der CP
3. Es besteht kein Zusammenhang zwischen den untersuchten Polymorphismen im CAT- und MnSOD-Gen, auch nicht in Wechselwirkung mit den Umweltfaktoren Alkohol und Rauchen und der Entstehung der CP

Das Ziel der vorliegenden Studie war es, funktionell wirksame Polymorphismen im MnSOD- und CAT-Gen bei Patienten mit CP aufzudecken. Wir untersuchten, ob eine verminderte oxidative Kapazität dieser Systeme die Entwicklung einer CP begünstigt und inwieweit die Umweltfaktoren Alkohol und Rauchen im Zusammenspiel mit den untersuchten Polymorphismen bei dieser Entwicklung eine Rolle spielen.

Hierfür konnten im Zeitraum von 2004 bis 2009 583 Patienten mit CP der Universitätskliniken in Mannheim, Helsinki, Leipzig und Cluj-Napoca in die Studie eingeschlossen werden. Als Kontrollen dienten 357 anonyme Blutspender aus Mannheim, Helsinki und Cluj-Napoca.

Im Folgenden sollen die wesentlichen Ergebnisse der Arbeit zusammengefasst, mit der bestehenden Literatur verglichen und diskutiert werden.

Das vorliegende Kollektiv setzte sich aus 79,0% Männer und 20,9% Frauen zusammen. Männer erkrankten somit 3,7 Mal häufiger an einer CP als Frauen. Ähnliche Zahlen erhoben 2000 Lin und Kollegen, welche ein Verhältnis von 3,5 von Männern zu Frauen beschrieben (Lin et al., 2000b). Allerdings variieren die Aussagen dazu zwischen einem fast ausgeglichen bis zu einem 7-fach höheren Verhältnis zwischen Männern und Frauen mit CP (Kume et al., 2015) (Talamini et al., 2007) (Cote et al., 2011) (Luaces-Regueira et al., 2014) (Szucs et al., 2017). Unsere Daten liegen somit in der Mitte des genannten Bereichs. Das Durchschnittsalter wird in der Literatur zwischen 38 bis 54 Jahren angegeben (Kume et al., 2015) (Talamini et al., 2007) (Cote

et al., 2011) (Luaces-Regueira et al., 2014) (Szucs et al., 2017) und deckt sich mit unserem mittleren Erkrankungsalter von 45 Jahren. Auch der Anteil alkoholisch und nichtalkoholisch bedingter Pankreatitiden entsprach mit 80,6% ACP und 19,3% NACP dem in der Literatur beschriebenen (Dufour and Adamson, 2003) (Levy et al., 2006), so dass davon auszugehen ist, dass unser Studienkollektiv repräsentativ für die Erkrankung ist.

Eine Vielzahl von genetischen Veränderungen kann ursächlich für eine Pankreatitis sein oder die Anfälligkeit dafür erhöhen. Das Zusammenspiel mit Alkohol und Rauchen sowie oxidativer Stress scheint dabei eine wichtige Rolle zu spielen (Aghdassi et al., 2015) (Chen and Ferec, 2009) (Whitcomb, 2011) (Bhardwaj and Yadav, 2013).

Freie Sauerstoffradikale werden als Folge von Stoffwechselstörungen oder Exposition gegenüber Alkohol und anderen Toxinen produziert. Unter physiologischen Bedingungen werden Superoxidradikale durch die Superoxiddismutase (SOD) entgiftet (Miller, 2012). Die MnSOD kann ROS zu Wasserstoffperoxid umwandeln (McCord and Fridovich, 1969), das dann durch die Glutathionperoxidase und die Katalase zu Wasser und Sauerstoff reduziert wird (Fridovich, 1978).

Im Pankreas fallen im Rahmen der AP vermehrt ROS an und Patienten mit einer CP weisen einen reduzierten antioxidativen Status auf (Rau et al., 2000) (Schoenberg et al., 1995) (Bhardwaj and Yadav, 2013). Folglich scheint es naheliegend, dass Veränderungen in den Genen des antioxidativen Systems wie der MnSOD und der CAT, welche zu einer verminderten Enzymaktivität führen, die Entstehung einer Pankreatitis begünstigen, insbesondere auch, weil die CAT an der Verstoffwechselung von Ethanol zu Acetaldehyd beteiligt ist, das nachweislich das Pankreas schädigt (Apte et al., 2006). Daher war Ziel dieser Studie aufzudecken, ob Polymorphismen im MnSOD- und CAT-Gen mit der Entwicklung einer CP assoziiert sind.

Die MnSOD Variante Ala/Ala erhöht die mitochondriale Enzymaktivität der MnSOD um 40% (Sutton et al., 2003) und die CAT Varianten 262TT und 262TC führen zu einem erhöhten Enzymlevel (Forsberg et al., 2001). Folglich sollten Träger der Varianten MnSOD Val/Val und CAT 262CC anfälliger für oxidative Stress und somit für eine alkoholbedingte Pankreasschädigung sein, was dazu beitragen könnte, dass manche Patienten mit Alkoholabusus eine Pankreatitis entwickeln. Daher vermuteten

wir, dass Patienten, die an einer CP erkrankt sind, öfter funktionell wirksame Polymorphismen im MnSOD- und Katalase-Gen aufweisen.

In der vorliegenden Studie zeigte sich kein signifikanter Unterschied bei der Genotypen- und Allelverteilung der CAT und MnSOD zwischen Fällen und Kontrollen.

Die untersuchten Polymorphismen in den Genen der CAT und MnSOD scheinen somit nicht mit der Entwicklung der CP assoziiert zu sein.

Alkohol ist ein seit langem etablierter Hauptrisikofaktor für die Entwicklung einer Pankreatitis (Corrao et al., 2004) (Durbec and Sarles, 1978) (Irving et al., 2009). Alkohol wird in den Azinuszellen sowohl über einen oxidativen als auch nicht-oxidativen Weg metabolisiert. Dabei fallen in den Azinuszellen über zwanzigmal mehr oxidative als nicht-oxidativen Metabolite an (Haber et al., 2004). Beim oxidativen Weg entstehen die Metabolite Acetaldehyd und ROS, welche die Azinuszellen des Pankreas schädigen können (Vonlaufen et al., 2007). Eine verminderte oxidative Kapazität scheint also im Zusammenspiel mit dem Anfall von Alkoholmetaboliten aus dem oxidativen Abbauweg modifizierende Faktoren bei der alkoholabhängigen Pankreasschädigung zu sein. Dies unterstreicht die Wichtigkeit eines funktionierenden antioxidativen Systems.

Die Entwicklung der CP ist abhängig von der Dosis und Dauer des Alkoholkonsums (Dufour and Adamson, 2003). Irving und Kollegen beschrieben in einer Meta-Analyse von Daten aus epidemiologischen Studien von 1980 bis 2008 über Alkoholkonsum und das Risiko einer Pankreatitis zu entwickeln, eine nicht lineare Assoziation entsprechend einem niedrigen relativen Risiko bei geringen Mengen Alkohol (RR 1,2 bei 36 Gramm) und einem deutlichen Anstieg des relativen Risikos bei größeren Mengen (RR 4,2 bei 96 Gramm). Außerdem wiesen sie einen Schwelleneffekt von 48 Gramm nach (Irving et al., 2009). Im gleichen Jahr zeigten Yadav und Kollegen, dass es ab 60 Gramm Alkohol zu einem signifikanten Risikoanstieg für die Entwicklung einer CP kommt (Yadav et al., 2009). In der vorliegenden Studie wurde, da der primäre Ansatz dem Aufdecken genetischer Assoziationen diente, lediglich die wie in Material und Methoden beschriebene Einteilung in ACP und NACP vorgenommen, ohne weiter Details zu Trinkgewohnheit und Dauer zu erheben. Dabei war mit 80,6% ACP der Anteil der Patienten mit einer Alkoholanamnese signifikant höher als mit einer NACP und spiegelt den Sachverhalt wieder, dass in den entwickelten Ländern 60 bis 90%

der Erkrankten eine lange Alkoholanamnese aufweisen (Dufour and Adamson, 2003). Beim Erkrankungsalter lagen bei den Patienten mit ACP und NACP keine signifikanten Unterschiede vor. Beide Kollektive erkrankten im Mittel bei 45 Jahren. Da Alkohol ein etablierter Risikofaktor für die Entstehung der Pankreatitis ist, heißt dieses Ergebnis nicht, dass Alkohol keinen Einfluss auf das Erkrankungsalter hat, sondern dass bei Patienten ohne eine Alkoholanamnese, andere Risikofaktoren, beispielsweise genetische Komponenten, die im Rahmen dieser Studie nicht untersucht wurden, vorliegen müssen, welche zu einem ähnlich frühen Erkrankungsalter führen.

Alkohol alleine scheint aber nicht auszureichen, um eine CP auszulösen. Bei einer Prävalenz der CP von 26,3/100000 (Levy et al., 2006) sind in Deutschland auf 81 Millionen Einwohner hochgerechnet 21303 Menschen an einer CP erkrankt. In Deutschland sind aber schätzungsweise 10 Millionen Einwohner Problemtrinker und 1,8 Millionen Einwohner alkoholabhängig (Stafford, 2014). Selbst wenn alle 21303 chronischen Pankreatitiden durch Alkohol bedingt wären, würde lediglich bei etwas mehr als 1% der Alkoholabhängigen eine CP vorliegen. Aghdassi et al. berichten vergleichbar, dass nur unter 5% der Alkoholiker eine CP entwickeln (Aghdassi et al., 2015), während andere eine Leberzirrhose, neuropathische Störungen oder weitere alkoholassoziierte Beschwerden bekommen (Corrao et al., 1999). Des Weiteren entwickelten Tiere in Laborversuchen, denen über lange Zeiträume beträchtliche Mengen an Alkohol zugeführt wurde, keine typische Pankreatitis (Perkins et al., 1995). Zudem scheint die Prävalenz schwerer Trinker bei CP sogar niedriger als früher angenommen (Yadav et al., 2009) (Frulloni et al., 2009). Warum entwickelt also nur ein so geringer Anteil der Alkoholiker eine CP? Möglicherweise wurde in der Vergangenheit der alleinige Einfluss von Alkohol zur Genese einer Pankreatitis überschätzt. Es müssen zusätzlich genetische und/oder umweltbedingte Faktoren vorliegen, welche das Pankreas für die schädliche Wirkung von Alkohol prädisponieren. Beispielsweise entwickeln Schwarze im Vergleich zu Weißen 2-3x häufiger eine alkoholische Pankreatitis als eine Leberzirrhose (Lowenfels et al., 1999), was eine genetische Prädisposition vermuten lässt. Darüber hinaus zeigte sich bei Patienten mit alkoholischer CP eine Häufung der N34S-Mutation im SPINK1-Gen (Witt et al., 2001). Eine Vielzahl von bekannten genetischen Veränderungen (PRSS1/2, SPINK1 etc.) sind entweder ursächlich für eine Pankreatitis oder erhöhen zumindest deren Risiko (Aghdassi et al., 2015). Alkohol scheint also das Pankreas für zusätzliche angebore-

ne und/oder umweltbedingte Faktoren anfällig zu machen, die dann zusammen wirkend eine Pankreatitis induzieren können (Pandol et al., 2011).

In der vorliegenden Studie waren 74,0% Raucher, 13,3% Nichtraucher und bei 12,5% war der Status unbekannt. Somit liegt der Anteil an Rauchern nur etwas höher als in Vergleichsstudien wie beispielsweise der NAPS2-Studie mit 70% Rauchern (Yadav et al., 2009). Bisher konnte in der Literatur kein Schwellenwert der Pankreas-schädigung durch Rauchen ermittelt werden. Yadav et al. legten wie wir mit 100 gerauchten Zigaretten im Leben die Grenze für die Einschätzung als Raucher oder Ex-Raucher weit unterhalb eines pack years. Dem liegt der Gedanke zugrunde, dass möglicherweise nur geringe Mengen toxischer Substanzen aus Zigarettenrauch erforderlich sind, um eine Pankreatitis zu begünstigen. Beispielsweise zeigte Bynum et al. 1972, dass bei leichten Rauchern, die Bicarbonatsekretion stärker vermindert ist als bei starken Rauchern (Bynum et al., 1972). Zudem ermöglichte die sehr konservative Einteilung eine eindeutige Zuordnung der Patienten, wodurch eine Verfälschung der Ergebnisse durch Fehlklassifizierung vermieden werden sollte.

Der Sachverhalt, dass 80,8% der Patienten mit ACP Raucher waren, spiegelt die lange vorherrschende Unklarheit wieder, ob Rauchen ein unabhängiger Risikofaktor bei der Entstehung der CP ist, da starke Trinker meist auch rauchen (Daeppen et al., 2000). Wir konnten belegen, dass Rauchen die Entwicklung der CP beeinflusst. Rauchende Patienten mit einer ACP erkrankten im Mittel 8,4 Jahre früher als Nichtraucher mit $43,8 \pm 10,2$ Jahren versus $52,2 \pm 12,1$ Jahren. Vergleichsstudien berichteten Unterschiede von 5 bis 10 Jahren früheren Erkrankungsbeginns zwischen Rauchern und Nichtrauchern mit ACP (Maisonnette et al., 2005) (Kume et al., 2015) (Rebours et al., 2012). Dabei scheinen größere Unterschiede einerseits mit höherem Zigarettenkonsum (Rebours et al., 2012), andererseits mit der Festlegung der Grenze bei der Einteilung in Raucher und Nichtraucher, assoziiert zu sein. Zum Teil wurde ein höherer Tabakkonsum vorausgesetzt, so dass möglicherweise Patienten fälschlicherweise als Nichtraucher klassifiziert worden sein können. Im Vergleich zu Kume et al., die Raucher ab 600 (Zigaretten pro Tag x Jahre) definierten, erhoben wir ab einem Päckchen (entsprechend 20 Zigaretten) im Leben diesen Status. Dadurch wurden mehr Patienten in die Gruppe der Raucher aufgenommen. Wenn wir nun davon ausgehen, dass auch schon geringe Mengen Nikotin erforderlich sind, um eine Pankreatitis zu begünstigen, würde das erklären, warum unsere Patienten 3 Jahre

früher als in den Vergleichsarbeiten von Maisonneuve et al. und Kume et al. erkrankten.

Lee et al bestätigten 2015, dass Komponenten, welche im Zigarettenrauch enthalten sind, sowohl in der An- und Abwesenheit von Alkohol, die Sternzellen im Pankreas aktivieren und somit zur Fibrosierung beitragen können (Lee et al., 2015). Eine weitere Studie, in der bei 2614 Patienten ohne pancreaticobiliäre Erkrankung eine Endosonographie durchgeführt wurde, zeigte ebenfalls chronisch pankreatitisartige Veränderungen bei Rauchern (Petrone et al., 2010). Ebenso führt Rauchen zu einer erniedrigten Bicarbonatmenge im Pankreassekret (Kadiyala et al., 2013). In der vorliegenden Studie lag bei rauchenden Patienten mit einer NACP das Durchschnittsalter bei $44,5 \pm 16,4$ Jahren, bei Nichtrauchern mit einer NACP bei $47,4 \pm 20,0$ Jahren. Zwar konnte kein signifikanter Unterschied beim Erkrankungsbeginn in Abhängigkeit vom Raucherstatus erhoben werden, es zeigte sich aber wie auch bei Kume et al. ein Trend von fast 3 Jahren früherem Erkrankungsbeginn (Kume et al., 2015). Generell fallen die Nichtraucherkollektive bei Studien über die CP klein aus, da zum einen Alkohol der Hauptrisikofaktor ist und zum anderen die meisten Alkoholiker rauchen (Daepfen et al., 2000). Bei Maisonneuve et al. beispielsweise waren lediglich 64 Patienten Nichtraucher (6,8%) (Maisonneuve et al., 2005), bei Yadav et al. zumindest 153 (28,6%) (Yadav et al., 2009). Andererseits liegen möglicherweise bei den Patienten, die weder Alkohol trinken noch rauchen, von uns nicht untersuchte angeborene Faktoren zugrunde, die sie zu einem frühen Erkrankungsbeginn prädisponieren, was den geringen Altersunterschied in den Gruppen erklären könnte.

Wir konnten, wie in der Vergleichsliteratur beschrieben, per Regressionsanalyse Rauchen als unabhängiger Risikofaktor bestätigen (Cote et al., 2011) (Yadav et al., 2009) (Lin et al., 2000a) (Tolstrup et al., 2009). Da Rauchen aber dosisabhängig die Entstehung einer Pankreatitis beeinflusst (Tolstrup et al., 2009) (Andriulli et al., 2010b) (Yadav et al., 2009), wäre hier interessant gewesen zu wissen, wie lange und wie viel die Patienten vor Erkrankungsbeginn bereits rauchten. Leider lagen diese Daten nur bei einem begrenzten Anteil der Patienten vor, da bei der vorliegenden Arbeit das Hauptaugenmerk auf die genetischen Faktoren gelegt wurde.

Zwischen den Umweltfaktoren Alkohol und Rauchen zeichnete sich bei einem Interaktionsterm Alkohol/Rauchen von $p=0,0842$, wie in der Literatur beschrieben (Yadav et al., 2009), ein Trend ab. Das festgelegte Signifikanzniveau konnte zwar nicht er-

reicht werden, allerdings bestand zwischen den Subgruppen „Nikotin = ja“ und „Alkohol = ja/nein“ kaum ein Unterschied im Erkrankungsalter (0,72 Jahre), wohingegen zwischen den Subgruppen „Nikotin = nein“ und „Alkohol = ja/nein“ ein erheblicher Unterschied bestand (5,26 Jahre). Wäre keine Wechselwirkung vorhanden, würde man in beiden Nikotin-Subgruppen einen ähnlich großen Unterschied erwarten.

2016 konnten Roy et al. nachweisen, dass bei bengalischen Patienten mit alkoholischer Lebererkrankung die rs4880TT (Val/Val) Variante der MnSOD häufiger vorkam als bei den Kontrollen und dass sie als unabhängiger Risikofaktor bei der Entwicklung einer chronisch alkoholischen Lebererkrankung zu werten ist (Roy et al., 2016). Im selben Jahr beschrieben Huang et al. gegensätzlich, dass die CC (Ala/Ala) und CT (Ala/Val) Variante bei Patienten mit alkoholischer Leberzirrhose stärker vertreten ist (Huang et al., 2016). Wir vermuteten, dass eine dieser Varianten auch bei Patienten mit einer ACP häufiger als bei Patienten mit einer NACP auftritt. In der vorliegenden Studie zeigte sich kein Zusammenhang zwischen den unterschiedlichen Varianten und der CP. Dies galt sowohl für die Subgruppen ACP/NACP sowie für beide Geschlechter. Zwischen Rauchern und Nichtrauchern ergab sich allerdings ein signifikanter Unterschied (p-Wert=0,042) beim Genotyp TC (gehäuftes Vorkommen bei Rauchern) und TT (gehäuftes Vorkommen Nichtrauchern). Die Anreicherung von TC bei Rauchern war mit 13,8% versus 11,6% TT bei Nichtrauchern stärker. Bei der Allelverteilung der MnSOD bei Rauchern bzw. Nichtrauchern ließ sich diese Anreicherung nicht reproduzieren (p-Wert= 0,449). Da v.a. der heterozygote Genotyp betroffen war, der zu keiner Aktivitätsminderung der MnSOD führt, sich weder im Vergleich von Fällen und Kontrollen noch in den anderen Subgruppen ein signifikanter Unterschied in der Genotypenverteilung der MnSOD zeigte und es zu keiner entsprechenden Anreicherung in der Allelverteilung bei Rauchern und Nichtrauchern kam, scheint diese numerische Anreicherung zumindest klinisch nicht relevant zu sein.

Zusammenfassend lässt sich daraus folgern, dass der MnSOD-Polymorphismus rs4880 zumindest bei kaukasischen Patienten keine Auswirkung auf die Entstehung der CP hat.

Forsberg et al. entdeckten 2001, dass das Enzymlevel und die Transkriptionsaktivität bei Patienten, welche die 262TT oder 262TC Variante des CAT-Gens tragen, signifikant höher ist als bei der 262CC Variante (Forsberg et al., 2001). Da in experimentellen Modellen gezeigt werden konnte, dass die Katalase Schaden durch freie Sauer-

stoffradikale an den Azinuszellen des Pankreas abschwächt (Rau et al., 2000), und die Katalase an der Verstoffwechselung von Ethanol zu Acetaldehyd beteiligt ist (Apte et al., 2006), folgerten wir, dass bei Patienten mit CP eine verminderte Enzymexpression der Katalase und eine Anfälligkeit für eine alkoholbedingte Pankreasschädigung vorliegen könnte. In der vorliegenden Studie zeigte sich kein Zusammenhang zwischen den unterschiedlichen Varianten und der CP in allen Subgruppen.

Verschiedene Studien scheiterten ebenfalls, einen Zusammenhang zwischen Polymorphismen der Ethanol metabolisierenden Enzyme, zu denen auch die Katalase gehört und der Entwicklung einer CP nachzuweisen (Frenzer et al., 2002) (Verlaan et al., 2004). Frenzer und Kollegen wiesen einen Zusammenhang mit der Entwicklung einer Leberzirrhose, aber nicht mit der Entwicklung einer CP nach (Frenzer et al., 2002). Verlaan und Kollegen zeigten lediglich einen Trend für einer erhöhten Frequenz des CYP2E1 Intron 6 D-Allels bei Patienten mit ACP (Verlaan et al., 2004).

Dies lässt die Schlussfolgerung zu, dass der CAT-Polymorphismus rs1001179 zumindest bei kaukasischen Patienten keine Auswirkung auf die Entstehung der CP hat.

Unsere Daten zeigen zwar eine Interaktion zwischen den Umweltfaktoren Alkohol und Rauchen, darüber hinaus lässt sich aber nicht belegen, dass eine genetisch determinierte verminderte Kapazität der Enzyme MnSOD und Katalase einen wesentlichen Einfluss auf die Wirkung der Noxen Alkohol und Zigarettenrauch besitzt.

Als Surrogatmarker für die Erkrankungsschwere diene in unserer Studie das Erkrankungsalter, eine Größe, die bei den meisten Patienten einfach zu ermitteln ist und gute Vergleichsmöglichkeit bietet. Bei Vorhandensein der entsprechenden genetischen und/oder umweltbedingten Risikofaktoren für eine CP ist davon auszugehen, dass Patienten im Vergleich zu jenen ohne oder mit weniger Risikofaktoren, aber derselben „Veranlagung“, früher erkranken. Somit kann eruiert werden, welche Faktoren die Entstehung der Erkrankung begünstigen und wie stark ihr Einfluss ist. V.a. bei früher Erkrankung und Abwesenheit umweltbedingter Risikofaktoren ist anzunehmen, dass eine starke genetische Prädisposition vorliegt.

In der vorliegenden Studie ergab sich kein Zusammenhang zwischen dem Erkrankungsalter und den unterschiedlichen Polymorphismen des MnSOD- und Katalase-Gens und der CP in allen Subgruppen. Ebenfalls konnte kein Interaktionsterm zwischen der MnSOD und Katalase sowie den Umweltfaktoren Alkohol und Rauchen nachgewiesen werden. Bei der im vorigen Abschnitt beschriebenen Anreicherung des Genotyps TC (gehäuftes Vorkommen bei Rauchern) und TT (gehäuftes Vorkommen bei Nichtrauchern) der MnSOD zeigte sich kein Einfluss auf das Erkrankungsalter im entsprechenden Kollektiv (p-Wert = 0,996)

Wir folgern daraus, dass die untersuchten Polymorphismen keine relevanten Auswirkungen auf die Erkrankungsschwere und die Erkrankungshäufigkeit der CP haben.

Es liegt in der Natur der durchgeführten Studie, dass möglicherweise andere bekannte genetische Varianten nicht erfasst wurden oder bislang unbekannte genetische Varianten beim Stoffwechsel toxischer Substanzen beteiligt sind. Auch wenn bislang der Stellenwert der epigenetischen Regulation bei der Entstehung der chronischen Pankreatitis unklar ist, zeigen doch aktuelle Untersuchungen bei der AP, dass entsprechende Mechanismen auch bei der Schädigung des Pankreas eine Rolle spielen (Sandoval et al., 2016). Neben der Aufdeckung neuer Suszeptibilitätsgene durch große genomweite Assoziationsstudien wird hier womöglich ein großes Potenzial für die Entschlüsselung der Ursachen der chronischen Pankreatitis liegen.

Zusammenfassend zeigen unsere Daten, dass Rauchen ein unabhängiger Risikofaktor bei der Entwicklung der chronischen Pankreatitis ist und dass zwischen Alkohol und Rauchen ein synergistischer Effekt besteht. Es existiert kein Zusammenhang zwischen Mutationen der Katalase- und Mangansuperoxiddismutase-Genotypen, auch nicht in Wechselwirkung mit Alkohol und Rauchen und der Entwicklung einer chronischen Pankreatitis.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Die chronische Pankreatitis ist eine multifaktoriell bedingte Erkrankung, die sich im Kontext verschiedener etablierter Risikofaktoren entwickeln kann. Trotzdem bleibt in einer Vielzahl von Fällen deren Genese unklar. Es ist bekannt, dass im Rahmen der Pankreatitis vermehrt freie Sauerstoffradikale anfallen und Patienten, mit akuter als auch chronischer Pankreatitis, einen verminderten antioxidativen Status aufweisen. Daher untersuchten wir, ob Veränderungen in den Genen der Mangansuperoxiddismutase und Katalase, beides Enzyme des antioxidativen Systems, welche zu einer Verminderung der antioxidativen Kapazität führen, in Wechselwirkung mit den Umweltfaktoren Alkohol und Rauchen, welche wiederum zu einem erhöhten Anfall von oxidativem Stress führen, eine chronische Pankreatitis begünstigen können.

Hierfür konnten im Zeitraum von 2004 bis 2009 583 Patienten mit chronischer Pankreatitis und 357 gesunde anonyme Blutspender, welche als Kontrollen dienten, aus Mannheim, Helsinki, Leipzig und Cluj-Napoca in die Studie eingeschlossen werden. Es erfolgten die entsprechenden genetischen Blutuntersuchungen. Bei einem Teil der Patienten konnten anthropometrische Daten sowie standardisierte Fragebögen bezüglich demografischer Daten, Krankengeschichte, Begleiterkrankungen, Familien- und Medikamentenanamnese, möglichen Risikofaktoren, Rauch- und Trinkverhalten sowie psychischer Verfassung erhoben werden. Anhand ihres Alkoholkonsumverhaltens wurden die Patienten der Gruppe alkoholische chronische Pankreatitis oder nichtalkoholische chronische Pankreatitis zugeordnet und nach Anzahl der gerauchten Zigaretten in Raucher und Nichtraucher eingeteilt.

Zur Aufarbeitung der Patientendaten wurde mittels Microsoft Excel eine Datenbank erstellt. Es erfolgte die deskriptive Analyse der anthropometrischen Daten. Mittels Student's T-Test wurden Mittelwertunterschiede im Erkrankungsalter ermittelt. Unterschiede in der Verteilung der Genotypen und Allelfrequenzen wurden mittels eines Chi-Quadrat-Tests überprüft. Zum Vergleich des Erkrankungsalters in Abhängigkeit von verschiedenen Einflussvariablen wurden ein- und mehrfaktorielle Varianzanalysen durchgeführt. Per Regressionsanalyse wurde anschließend ermittelt, mit welchen potentiellen Einflussfaktoren die Zielgröße Erkrankungsalter in Zusammenhang steht.

Das vorliegende Kollektiv entsprach in seiner Verteilung mit 79,0% Männern und 20,9% Frauen, 80,6% alkoholische chronische Pankreatitis und 19,3% nichtalkoholische chronische Pankreatitis, 74,0% Raucher, 13,3% Nichtraucher und 12,5% mit unbekanntem Status, der in der Vergleichsliteratur beschrieben und kann somit als repräsentativ für die Erkrankung angesehen werden.

In der Gen- und Allelverteilung der Katalase und Mangansuperoxiddismutase bei Fällen und Kontrollen sowie in den Subgruppen der Fälle ergaben sich keine signifikanten Unterschiede, bis auf die Verteilung der Mangansuperoxiddismutase-Genotypen in der Subgruppe Raucher und Nichtraucher. Da die Allelverteilung keine Unterschiede zeigte und die Genotypenverteilung hin zu einem vermehrten Auftreten des heterozygoten Genotyps verschoben war ohne Einfluss auf das Erkrankungsalter, werteten wir das Ergebnis als nicht relevant. Im Vergleich der Subgruppen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede beim Erkrankungsalter in Abhängigkeit von der Genotypenverteilung der Katalase und Mangansuperoxiddismutase.

Bei einem mittleren Erkrankungsalter von 45 Jahren bei alkoholischer chronischer Pankreatitis und nichtalkoholischer chronischer Pankreatitis erkrankten Raucher mit alkoholischer chronischer Pankreatitis im Mittel 8,4 Jahre früher als Nichtraucher mit alkoholischer chronischer Pankreatitis. Raucher mit nichtalkoholischer chronischer Pankreatitis erkrankten im Mittel 2,9 Jahre früher als Nichtraucher mit nichtalkoholischer chronischer Pankreatitis. Per Regressionsanalyse bestätigte sich, wie in der Vergleichsliteratur beschrieben, dass Rauchen nicht nur zu einem früheren Erkrankungsbeginn führt, sondern darüber hinaus als unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung der chronischen Pankreatitis zu werten ist. Zwischen den Umweltfaktoren Alkohol und Rauchen scheint bei schwach signifikantem Interaktionsterm ein synergistischer Effekt zu bestehen. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede beim Erkrankungsalter in Abhängigkeit der Katalase- und Mangansuperoxiddismutase-Genotypenverteilung im Vergleich der Subgruppen.

6. LITERATURVERZEICHNIS

Aaltonen, T., Abulencia, A., Adelman, J., Affolder, T., Akimoto, T., Albrow, M.G., Amerio, S., Amidei, D., Anastassov, A., Anikeev, K., *et al.* (2007). Search for exclusive gammagamma production in Hadron-Hadron collisions. *Physical review letters* 99, 242002.

Abu-Amero, K.K., Azad, T.A., Mousa, A., Osman, E.A., Sultan, T., and Al-Obeidan, S.A. (2013). A catalase promoter variant rs1001179 is associated with visual acuity but not with primary angle closure glaucoma in Saudi patients. *BMC Med Genet* 14, 84.

Abu-Amero, K.K., Kondkar, A.A., Mousa, A., Osman, E.A., and Al-Obeidan, S.A. (2014). Association of Mn-SOD mutation (c.47T > C) with various POAG clinical indices. *Ophthalmic Genet* 35, 85-90.

Agarwal, A., Nallella, K.P., Allamaneni, S.S., and Said, T.M. (2004). Role of antioxidants in treatment of male infertility: an overview of the literature. *Reprod Biomed Online* 8, 616-627.

Aghdassi, A.A., Weiss, F.U., Mayerle, J., Lerch, M.M., and Simon, P. (2015). Genetic susceptibility factors for alcohol-induced chronic pancreatitis. *Pancreatology* 15, S23-31.

Ahmed, S.A., Wray, C., Rilo, H.L., Choe, K.A., Gelrud, A., Howington, J.A., Lowy, A.M., and Matthews, J.B. (2006). Chronic pancreatitis: recent advances and ongoing challenges. *Curr Probl Surg* 43, 127-238.

Ahn, J., Gammon, M.D., Santella, R.M., Gaudet, M.M., Britton, J.A., Teitelbaum, S.L., Terry, M.B., Nowell, S., Davis, W., Garza, C., *et al.* (2005). Associations between breast cancer risk and the catalase genotype, fruit and vegetable consumption, and supplement use. *Am J Epidemiol* 162, 943-952.

Akyol, O., Yanik, M., Elyas, H., Namli, M., Canatan, H., Akin, H., Yuce, H., Yilmaz, H.R., Tutkun, H., Sogut, S., *et al.* (2005). Association between Ala-9Val polymorphism of Mn-SOD gene and schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 29, 123-131.

Albano, E., Tomasi, A., Persson, J.O., Terelius, Y., Gorla-Gatti, L., Ingelman-Sundberg, M., and Dianzani, M.U. (1991). Role of ethanol-inducible cytochrome P450 (P450IIE1) in catalysing the free radical activation of aliphatic alcohols. *Biochem Pharmacol* 41, 1895-1902.

Ambrosone, C.B., Freudenheim, J.L., Thompson, P.A., Bowman, E., Vena, J.E., Marshall, J.R., Graham, S., Laughlin, R., Nemoto, T., and Shields, P.G. (1999). Manganese superoxide dismutase (MnSOD) genetic polymorphisms, dietary antioxidants, and risk of breast cancer. *Cancer Res* 59, 602-606.

Ammann, R.W., Buehler, H., Bruehlmann, W., Kehl, O., Muench, R., and Stamm, B. (1986). Acute (nonprogressive) alcoholic pancreatitis: prospective longitudinal study of 144 patients with recurrent alcoholic pancreatitis. *Pancreas* 1, 195-203.

Ammann, R.W., Heitz, P.U., and Klöppel, G. (1996). Course of alcoholic chronic pancreatitis: a prospective clinicomorphological long-term study. *Gastroenterology* 111, 224-231.

Andren-Sandberg, A. (1997). Pain relief in pancreatic disease. *Br J Surg* 84, 1041-1042.

Andriulli, A., Botteri, E., Almasio, P.L., Vantini, I., Uomo, G., and Maisonneuve, P. (2010a). Smoking as a cofactor for causation of chronic pancreatitis: a meta-analysis. *Pancreas* 39, 1205-1210.

Andriulli, A., Botteri, E., Almasio, P.L., Vantini, I., Uomo, G., Maisonneuve, P., and ad hoc Committee of the Italian Association for the Study of the, P. (2010b). Smoking as a cofactor for causation of chronic pancreatitis: a meta-analysis. *Pancreas* 39, 1205-1210.

Aoun, E., Chang, C.C., Greer, J.B., Papachristou, G.I., Barmada, M.M., and Whitcomb, D.C. (2008). Pathways to injury in chronic pancreatitis: decoding the role of the high-risk SPINK1 N34S haplotype using meta-analysis. *PLoS One* 3, e2003.

Apte, M.V., Pirola, R.C., and Wilson, J.S. (2006). Battle-scarred pancreas: role of alcohol and pancreatic stellate cells in pancreatic fibrosis. *J Gastroenterol Hepatol* 21 Suppl 3, S97-S101.

Apte, M.V., Pirola, R.C., and Wilson, J.S. (2010). Mechanisms of alcoholic pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 25, 1816-1826.

Aseervatham, G.S., Sivasudha, T., Jeyadevi, R., and Arul Ananth, D. (2013). Environmental factors and unhealthy lifestyle influence oxidative stress in humans--an overview. *Environ Sci Pollut Res Int* 20, 4356-4369.

Aw, T.Y. (1999). Molecular and cellular responses to oxidative stress and changes in oxidation-reduction imbalance in the intestine. *Am J Clin Nutr* 70, 557-565.

Bag, A., and Bag, N. (2008). Target sequence polymorphism of human manganese superoxide dismutase gene and its association with cancer risk: a review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 17, 3298-3305.

Banks, P.A. (2002). Epidemiology, natural history, and predictors of disease outcome in acute and chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 56, S226-230.

Barman, K.K., Premalatha, G., and Mohan, V. (2003). Tropical chronic pancreatitis. *Postgrad Med J* 79, 606-615.

Bartelt, D.C., Shapanka, R., and Greene, L.J. (1977). The primary structure of the human pancreatic secretory trypsin inhibitor. Amino acid sequence of the reduced S-aminoethylated protein. *Arch Biochem Biophys* 179, 189-199.

Beer, S., Zhou, J., Szabo, A., Keiles, S., Chandak, G.R., Witt, H., and Sahin-Toth, M. (2013). Comprehensive functional analysis of chymotrypsin C (CTRC) variants reveals distinct loss-of-function mechanisms associated with pancreatitis risk. *Gut* 62, 1616-1624.

Bertin, C., Pelletier, A.L., Vullierme, M.P., Bienvenu, T., Rebours, V., Hentic, O., Maire, F., Hammel, P., Vilgrain, V., Ruszniewski, P., *et al.* (2012). *Pancreas divisum* is not a cause of

pancreatitis by itself but acts as a partner of genetic mutations. *Am J Gastroenterol* 107, 311-317.

Bhardwaj, P., Garg, P.K., Maulik, S.K., Saraya, A., Tandon, R.K., and Acharya, S.K. (2009). A randomized controlled trial of antioxidant supplementation for pain relief in patients with chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 136, 149-159 e142.

Bhardwaj, P., and Yadav, R.K. (2013). Chronic pancreatitis: role of oxidative stress and antioxidants. *Free Radic Res* 47, 941-949.

Bhatia, E., Choudhuri, G., Sikora, S.S., Landt, O., Kage, A., Becker, M., and Witt, H. (2002). Tropical calcific pancreatitis: strong association with SPINK1 trypsin inhibitor mutations. *Gastroenterology* 123, 1020-1025.

Bohanec Grabar, P., Logar, D., Tomsic, M., Rozman, B., and Dolzan, V. (2009). Genetic polymorphisms modifying oxidative stress are associated with disease activity in rheumatoid arthritis patients. *Dis Markers* 26, 41-48.

Bordalo, O., Goncalves, D., Noronha, M., Cristina, M.L., Salgado, A., and Dreiling, D.A. (1977). Newer concept for the pathogenesis of chronic alcoholic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 68, 278-285.

Borgstahl, G.E., Parge, H.E., Hickey, M.J., Beyer, W.F., Jr., Hallewell, R.A., and Tainer, J.A. (1992). The structure of human mitochondrial manganese superoxide dismutase reveals a novel tetrameric interface of two 4-helix bundles. *Cell* 71, 107-118.

Borgstahl, G.E., Parge, H.E., Hickey, M.J., Johnson, M.J., Boissinot, M., Hallewell, R.A., Lepock, J.R., Cabelli, D.E., and Tainer, J.A. (1996). Human mitochondrial manganese superoxide dismutase polymorphic variant Ile58Thr reduces activity by destabilizing the tetrameric interface. *Biochemistry* 35, 4287-4297.

Bornman, P.C., and Beckingham, I.J. (2001). ABC of diseases of liver, pancreas, and biliary system. Chronic pancreatitis. *Bmj* 322, 660-663.

Bourliere, M., Barthet, M., Berthezene, P., Durbec, J.P., and Sarles, H. (1991). Is tobacco a risk factor for chronic pancreatitis and alcoholic cirrhosis? *Gut* 32, 1392-1395.

Braganza, J.M. (1983). Pancreatic disease: a casualty of hepatic "detoxification"? *Lancet* 2, 1000-1003.

Bynum, T.E., Solomon, T.E., Johnson, L.R., and Jacobson, E.D. (1972). Inhibition of pancreatic secretion in man by cigarette smoking. *Gut* 13, 361-365.

Cadenas, E., and Davies, K.J. (2000). Mitochondrial free radical generation, oxidative stress, and aging. *Free Radic Biol Med* 29, 222-230.

Castaldo, S.A., da Silva, A.P., Matos, A., Inacio, A., Bicho, M., Medeiros, R., Alho, I., and Bicho, M.C. (2015). The role of CYBA (p22phox) and catalase genetic polymorphisms and their possible epistatic interaction in cervical cancer. *Tumour Biol* 36, 909-914.

Cavallini, G., and Frulloni, L. (2001). Autoimmunity and chronic pancreatitis: a concealed relationship. *Jop* 2, 61-68.

Ceni, E., Mello, T., and Galli, A. (2014). Pathogenesis of alcoholic liver disease: role of oxidative metabolism. *World J Gastroenterol* 20, 17756-17772.

CFMDBStatistics. Cystic Fibrosis Mutation Database. Online: <http://www.genet.sickkids.on.ca>. Stand: 31.01.2018.

Chang, Y.T., Chang, M.C., Su, T.C., Liang, P.C., Su, Y.N., Kuo, C.H., Wei, S.C., and Wong, J.M. (2008). Association of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) mutation/variant/haplotype and tumor necrosis factor (TNF) promoter polymorphism in hyperlipidemic pancreatitis. *Clin Chem* 54, 131-138.

Chapple, I.L. (1997). Reactive oxygen species and antioxidants in inflammatory diseases. *J Clin Periodontol* 24, 287-296.

Chari, S.T., Mohan, V., Pitchumoni, C.S., Viswanathan, M., Madanagopalan, N., and Lowenfels, A.B. (1994). Risk of pancreatic carcinoma in tropical calcifying pancreatitis: an epidemiologic study. *Pancreas* 9, 62-66.

Chari, S.T., and Singer, M.V. (1994). The problem of classification and staging of chronic pancreatitis. Proposals based on current knowledge of its natural history. *Scand J Gastroenterol* 29, 949-960.

Charnley, R.M. (2003). Hereditary pancreatitis. *World J Gastroenterol* 9, 1-4.

Checkoway, H., Farin, F.M., Costa-Mallen, P., Kirchner, S.C., and Costa, L.G. (1998). Genetic polymorphisms in Parkinson's disease. *Neurotoxicology* 19, 635-643.

Chen, J.M., and Ferec, C. (2009). Chronic pancreatitis: genetics and pathogenesis. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 10, 63-87.

Chen, X., Ji, B., Han, B., Ernst, S.A., Simeone, D., and Logsdon, C.D. (2002). NF-kappaB activation in pancreas induces pancreatic and systemic inflammatory response. *Gastroenterology* 122, 448-457.

Chiari, H. (1896). Über Selbstverdauung des menschlichen Pankreas. *Zeitschrift für Heilkunde* 17, 69-96.

Choi, J.Y., Muallem, D., Kiselyov, K., Lee, M.G., Thomas, P.J., and Muallem, S. (2001). Aberrant CFTR-dependent HCO₃⁻ transport in mutations associated with cystic fibrosis. *Nature* 410, 94-97.

Choi, J.Y., Neuhaus, M.L., Barnett, M., Hudson, M., Kristal, A.R., Thornquist, M., King, I.B., Goodman, G.E., and Ambrosone, C.B. (2007). Polymorphisms in oxidative stress-related genes are not associated with prostate cancer risk in heavy smokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 16, 1115-1120.

Chowdhury, P., MacLeod, S., Udupa, K.B., and Rayford, P.L. (2002). Pathophysiological effects of nicotine on the pancreas: an update. *Exp Biol Med (Maywood)* 227, 445-454.

Church, S.L., Grant, J.W., Meese, E.U., and Trent, J.M. (1992). Sublocalization of the gene encoding manganese superoxide dismutase (MnSOD/SOD2) to 6q25 by fluorescence in situ hybridization and somatic cell hybrid mapping. *Genomics* 14, 823-825.

Church, S.L., Grant, J.W., Ridnour, L.A., Oberley, L.W., Swanson, P.E., Meltzer, P.S., and Trent, J.M. (1993). Increased manganese superoxide dismutase expression suppresses the malignant phenotype of human melanoma cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 90, 3113-3117.

Cohn, J.A., Friedman, K.J., Noone, P.G., Knowles, M.R., Silverman, L.M., and Jowell, P.S. (1998). Relation between mutations of the cystic fibrosis gene and idiopathic pancreatitis. *N Engl J Med* 339, 653-658.

Colomb, E., Guy, O., Deprez, P., Michel, R., and Figarella, C. (1978). The two human trypsinogens: catalytic properties of the corresponding trypsins. *Biochim Biophys Acta* 525, 186-193.

Comfort M, S.A. (1952). Pedigree of a family with hereditary chronic relapsing pancreatitis. *Gastroenterology* 21, 54-63.

Corrao, G., Bagnardi, V., Zambon, A., and Arico, S. (1999). Exploring the dose-response relationship between alcohol consumption and the risk of several alcohol-related conditions: a meta-analysis. *Addiction* 94, 1551-1573.

Corrao, G., Bagnardi, V., Zambon, A., and La Vecchia, C. (2004). A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of 15 diseases. *Prev Med* 38, 613-619.

Cote, G.A., Yadav, D., Slivka, A., Hawes, R.H., Anderson, M.A., Burton, F.R., Brand, R.E., Banks, P.A., Lewis, M.D., Disario, J.A., *et al.* (2011). Alcohol and smoking as risk factors in an epidemiology study of patients with chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 9, 266-273; quiz e227.

Cox, D.G., Tamimi, R.M., and Hunter, D.J. (2006). Gene x Gene interaction between MnSOD and GPX-1 and breast cancer risk: a nested case-control study. *BMC Cancer* 6, 217.

Cullen, J.J., Mitros, F.A., and Oberley, L.W. (2003a). Expression of antioxidant enzymes in diseases of the human pancreas: another link between chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Pancreas* 26, 23-27.

Cullen, J.J., Weydert, C., Hinkhouse, M.M., Ritchie, J., Domann, F.E., Spitz, D., and Oberley, L.W. (2003b). The role of manganese superoxide dismutase in the growth of pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Res* 63, 1297-1303.

Daeppen, J.B., Smith, T.L., Danko, G.P., Gordon, L., Landi, N.A., Nurnberger, J.I., Jr., Bucholz, K.K., Raimo, E., and Schuckit, M.A. (2000). Clinical correlates of cigarette smoking and nicotine dependence in alcohol-dependent men and women. The Collaborative Study Group on the Genetics of Alcoholism. *Alcohol Alcohol* 35, 171-175.

De Boeck, K., Weren, M., Proesmans, M., and Kerem, E. (2005). Pancreatitis among patients with cystic fibrosis: correlation with pancreatic status and genotype. *Pediatrics* 115, e463-469.

- Degoul, F., Sutton, A., Mansouri, A., Cepanec, C., Degott, C., Fromenty, B., Beaugrand, M., Valla, D., and Pessayre, D. (2001). Homozygosity for alanine in the mitochondrial targeting sequence of superoxide dismutase and risk for severe alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 120, 1468-1474.
- DeMaster, E.G., Redfern, B., Shirota, F.N., and Nagasawa, H.T. (1986). Differential inhibition of rat tissue catalase by cyanamide. *Biochem Pharmacol* 35, 2081-2085.
- Deshpande, V., Chicano, S., Finkelberg, D., Selig, M.K., Mino-Kenudson, M., Brugge, W.R., Colvin, R.B., and Lauwers, G.Y. (2006). Autoimmune pancreatitis: a systemic immune complex mediated disease. *Am J Surg Pathol* 30, 1537-1545.
- Di Leo, M., Bianco, M., Zuppardo, R.A., Guslandi, M., Calabrese, F., Mannucci, A., Neri, T.M., Testoni, P.A., Leandro, G., and Cavestro, G.M. (2017). Meta-analysis of the impact of SPINK1 p.N34S gene variation in Caucasian patients with chronic pancreatitis. An update. *Dig Liver Dis* 49, 847-853.
- DiMagno, E.P., Go, V.L., and Summerskill, W.H. (1973). Relations between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. *N Engl J Med* 288, 813-815.
- DiMagno, M.J., and Wamsteker, E.J. (2011). Pancreas divisum. *Curr Gastroenterol Rep* 13, 150-156.
- Ding, G., Liu, F., Shen, B., Feng, C., Xu, J., and Ding, Q. (2012). The association between polymorphisms in prooxidant or antioxidant enzymes (myeloperoxidase, SOD2, and CAT) and genes and prostate cancer risk in the Chinese population of Han nationality. *Clin Genitourin Cancer* 10, 251-255.
- Dite, P., Stary, K., Novotny, I., Precechtelova, M., Dolina, J., Lata, J., and Zboril, V. (2001). Incidence of chronic pancreatitis in the Czech Republic. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 13, 749-750.
- Dray, X., Fajac, I., Bienvenu, T., Chrysostalis, A., Sogni, P., and Hubert, D. (2007). Association of pancreas divisum and recurrent acute pancreatitis with the IVS8-5T-12TG allele of the CFTR gene and CFTR dysfunction. *Pancreas* 35, 90-93.
- Droge, W. (2002). Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev* 82, 47-95.
- Dufour, M.C., and Adamson, M.D. (2003). The epidemiology of alcohol-induced pancreatitis. *Pancreas* 27, 286-290.
- Durbec, J.P., and Sarles, H. (1978). Multicenter survey of the etiology of pancreatic diseases. Relationship between the relative risk of developing chronic pancreatitis and alcohol, protein and lipid consumption. *Digestion* 18, 337-350.
- Ergen, H.A., Narter, F., Timirci, O., and Isbir, T. (2007). Effects of manganese superoxide dismutase Ala-9Val polymorphism on prostate cancer: a case-control study. *Anticancer Res* 27, 1227-1230.

- Ershova, O.A., Bairova, T.A., Kolesnikov, S.I., Kalyuzhnaya, O.V., Darenskaya, M.A., and Kolesnikova, L.I. (2016). Oxidative Stress and Catalase Gene. *Bull Exp Biol Med* 161, 400-403.
- Etemad, B., and Whitcomb, D.C. (2001). Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology* 120, 682-707.
- Ezzikouri, S., El Feydi, A.E., Afifi, R., Benazzouz, M., Hassar, M., Pineau, P., and Benjelloun, S. (2010). Polymorphisms in antioxidant defence genes and susceptibility to hepatocellular carcinoma in a Moroccan population. *Free Radic Res* 44, 208-216.
- Fantone, J.C., and Ward, P.A. (1982). Role of oxygen-derived free radicals and metabolites in leukocyte-dependent inflammatory reactions. *Am J Pathol* 107, 395-418.
- Farkas, D.H., Drevon, A.M., Kiechle, F.L., DiCarlo, R.G., Heath, E.M., and Crisan, D. (1996). Specimen stability for DNA-based diagnostic testing. *Diagn Mol Pathol* 5, 227-235.
- Felderbauer, P., Klein, W., Bulut, K., Ansorge, N., Dekomien, G., Werner, I., Epplen, J.T., Schmitz, F., and Schmidt, W.E. (2006). Mutations in the calcium-sensing receptor: a new genetic risk factor for chronic pancreatitis? *Scand J Gastroenterol* 41, 343-348.
- Forsberg, L., Lyrenas, L., de Faire, U., and Morgenstern, R. (2001). A common functional C-T substitution polymorphism in the promoter region of the human catalase gene influences transcription factor binding, reporter gene transcription and is correlated to blood catalase levels. *Free Radic Biol Med* 30, 500-505.
- Fortson, M.R., Freedman, S.N., and Webster, P.D., 3rd (1995). Clinical assessment of hyperlipidemic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 90, 2134-2139.
- Frenzer, A., Butler, W.J., Norton, I.D., Wilson, J.S., Apte, M.V., Pirola, R.C., Ryan, P., and Roberts-Thomson, I.C. (2002). Polymorphism in alcohol-metabolizing enzymes, glutathione S-transferases and apolipoprotein E and susceptibility to alcohol-induced cirrhosis and chronic pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 17, 177-182.
- Fridovich, I. (1978). The biology of oxygen radicals. *Science* 201, 875-880.
- Frulloni, L., Gabbrielli, A., Pezzilli, R., Zerbi, A., Cavestro, G.M., Marotta, F., Falconi, M., Gaia, E., Uomo, G., Maringhini, A., *et al.* (2009). Chronic pancreatitis: report from a multicenter Italian survey (PanCroInfAISP) on 893 patients. *Dig Liver Dis* 41, 311-317.
- Fukui, M., Kanoh, M., Takamatsu, Y., and Arakawa, Y. (2004). Analysis of serum catalase activities in pancreatic diseases. *J Gastroenterol* 39, 469-474.
- Garg, P.K., Khajuria, R., Kabra, M., and Shastri, S.S. (2009). Association of SPINK1 gene mutation and CFTR gene polymorphisms in patients with pancreas divisum presenting with idiopathic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 43, 848-852.
- Geevarghese, P.J. (1968). Pancreatic diabetes; a clinico-pathologic study of growth onset diabetes with pancreatic calculi.

Gelrud, A., Sheth, S., Banerjee, S., Weed, D., Shea, J., Chuttani, R., Howell, D.A., Telford, J.J., Carr-Locke, D.L., Regan, M.M., *et al.* (2004). Analysis of cystic fibrosis gene product (CFTR) function in patients with pancreas divisum and recurrent acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 99, 1557-1562.

Geybels, M.S., van den Brandt, P.A., van Schooten, F.J., and Verhage, B.A. (2015). Oxidative stress-related genetic variants, pro- and antioxidant intake and status, and advanced prostate cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 24, 178-186.

Gorry, M.C., Gabbaizedeh, D., Furey, W., Gates, L.K., Jr., Preston, R.A., Aston, C.E., Zhang, Y., Ulrich, C., Ehrlich, G.D., and Whitcomb, D.C. (1997). Mutations in the cationic trypsinogen gene are associated with recurrent acute and chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 113, 1063-1068.

Govindarajan, M., Mohan, V., Deepa, R., Ashok, S., and Pitchumoni, C.S. (2001). Histopathology and immunohistochemistry of pancreatic islets in fibrocalculous pancreatic diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 51, 29-38.

Grasbon-Frodl, E.M., Kösel, S., Riess, O., Müller, U., Mehraein, P., and Graeber, M.B. (1999). Analysis of mitochondrial targeting sequence and coding region polymorphisms of the manganese superoxide dismutase gene in German Parkinson disease patients. *Biochem Biophys Res Commun* 255, 749-752.

Gukovskaya, A.S., Mouria, M., Gukovsky, I., Reyes, C.N., Kasho, V.N., Faller, L.D., and Pandol, S.J. (2002). Ethanol metabolism and transcription factor activation in pancreatic acinar cells in rats. *Gastroenterology* 122, 106-118.

Gullo, L., Barbara, L., and Labo, G. (1988). Effect of cessation of alcohol use on the course of pancreatic dysfunction in alcoholic pancreatitis. *Gastroenterology* 95, 1063-1068.

Guy, O., Lombardo, D., Bartelt, D.C., Amic, J., and Figarella, C. (1978). Two human trypsinogens. Purification, molecular properties, and N-terminal sequences. *Biochemistry* 17, 1669-1675.

Haber, F., Weis, J. (1934). The Catalytic decomposition of hydrogen peroxide by iron. *Proc R Soc London* 147, 332-351.

Haber, P.S., Apte, M.V., Applegate, T.L., Norton, I.D., Korsten, M.A., Pirola, R.C., and Wilson, J.S. (1998). Metabolism of ethanol by rat pancreatic acinar cells. *J Lab Clin Med* 132, 294-302.

Haber, P.S., Apte, M.V., Moran, C., Applegate, T.L., Pirola, R.C., Korsten, M.A., McCaughan, G.W., and Wilson, J.S. (2004). Non-oxidative metabolism of ethanol by rat pancreatic acini. *Pancreatology* 4, 82-89.

Haber, P.S., Keogh, G.W., Apte, M.V., Moran, C.S., Stewart, N.L., Crawford, D.H., Pirola, R.C., McCaughan, G.W., Ramm, G.A., and Wilson, J.S. (1999). Activation of pancreatic stellate cells in human and experimental pancreatic fibrosis. *Am J Pathol* 155, 1087-1095.

Haber, P.S., Wilson, J.S., Apte, M.V., and Pirola, R.C. (1993a). Fatty acid ethyl esters increase rat pancreatic lysosomal fragility. *J Lab Clin Med* 121, 759-764.

- Haber, P.S., Wilson, J.S., and Pirola, R.C. (1993b). Smoking and alcoholic pancreatitis. *Pancreas* 8, 568-572.
- Hammer, J., H.F. Hammer, R. Schöfl (2006). Chronische Pankreatitis: Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie. *Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen* 4, 7-11.
- Hartz, J.W., Funakoshi, S., and Deutsch, H.F. (1973). The levels of superoxide dismutase and catalase in human tissues as determined immunochemically. *Clin Chim Acta* 46, 125-132.
- Henkle-Duhrsen, K., Tawe, W., Warnecke, C., and Walter, R.D. (1995). Characterization of the manganese superoxide dismutase cDNA and gene from the human parasite *Onchocerca volvulus*. *Biochem J* 308 (Pt 2), 441-446.
- Hirose, K., Longo, D.L., Oppenheim, J.J., and Matsushima, K. (1993). Overexpression of mitochondrial manganese superoxide dismutase promotes the survival of tumor cells exposed to interleukin-1, tumor necrosis factor, selected anticancer drugs, and ionizing radiation. *Faseb J* 7, 361-368.
- Ho, Y.S., and Crapo, J.D. (1988). Isolation and characterization of complementary DNAs encoding human manganese-containing superoxide dismutase. *FEBS Lett* 229, 256-260.
- Hoffmeister, A., Mayerle, J., Beglinger, C., Büchler, M.W., Bufler, P., Dathe, K., Fölsch, U.R., Friess, H., Izbicki, J., Kahl, S., *et al.* Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)-Ständige Kommission Leitlinien. S3-Leitlinie Chronische Pankreatitis: Definition, Ätiologie, Diagnostik und konservative, interventionell endoskopische und operative Therapie der chronischen Pankreatitis. Langfassung. AWMF-Registernummer: 021 - 003. Online: <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>. Stand: 22.2.2018.
- Hohmeier, H.E., Thigpen, A., Tran, V.V., Davis, R., and Newgard, C.B. (1998). Stable expression of manganese superoxide dismutase (MnSOD) in insulinoma cells prevents IL-1 β -induced cytotoxicity and reduces nitric oxide production. *J Clin Invest* 101, 1811-1820.
- Hori, H., Ohmori, O., Shinkai, T., Kojima, H., Okano, C., Suzuki, T., and Nakamura, J. (2000). Manganese superoxide dismutase gene polymorphism and schizophrenia: relation to tardive dyskinesia. *Neuropsychopharmacology* 23, 170-177.
- Horii, A., Kobayashi, T., Tomita, N., Yamamoto, T., Fukushige, S., Murotsu, T., Ogawa, M., Mori, T., and Matsubara, K. (1987). Primary structure of human pancreatic secretory trypsin inhibitor (PSTI) gene. *Biochem Biophys Res Commun* 149, 635-641.
- Huang, Y.S., Wang, L.Y., Chang, C.H., Perng, C.L., and Lin, H.C. (2016). Superoxide Dismutase 2 Genetic Variation as a Susceptibility Risk Factor for Alcoholic Cirrhosis. *Alcohol Alcohol* 51, 633-637.
- Hung, R.J., Boffetta, P., Brennan, P., Malaveille, C., Gelatti, U., Placidi, D., Carta, A., Hautefeuille, A., and Porru, S. (2004). Genetic polymorphisms of MPO, COMT, MnSOD, NQO1, interactions with environmental exposures and bladder cancer risk. *Carcinogenesis* 25, 973-978.

- Irving, H.M., Samokhvalov, A.V., and Rehm, J. (2009). Alcohol as a risk factor for pancreatitis. A systematic review and meta-analysis. *JOP* 10, 387-392.
- Jaakkola, M., Sillanaukee, P., Lof, K., Koivula, T., and Nordback, I. (1994). Amount of alcohol is an important determinant of the severity of acute alcoholic pancreatitis. *Surgery* 115, 31-38.
- Jancso, Z., and Sahin-Toth, M. (2016). Tighter Control by Chymotrypsin C (CTRC) Explains Lack of Association between Human Anionic Trypsinogen and Hereditary Pancreatitis. *J Biol Chem* 291, 12897-12905.
- Kadiyala, V., Lee, L.S., Banks, P.A., Suleiman, S., Paulo, J.A., Wang, W., Rosenblum, J., Sainani, N.I., Morteale, K., and Conwell, D.L. (2013). Cigarette smoking impairs pancreatic duct cell bicarbonate secretion. *JOP* 14, 31-38.
- Karlsson, K., and Marklund, S.L. (1987). Heparin-induced release of extracellular superoxide dismutase to human blood plasma. *Biochem J* 242, 55-59.
- Karunasinghe, N., Han, D.Y., Goudie, M., Zhu, S., Bishop, K., Wang, A., Duan, H., Lange, K., Ko, S., Medhora, R., *et al.* (2012). Prostate disease risk factors among a New Zealand cohort. *J Nutrigenet Nutrigenomics* 5, 339-351.
- Keim, V. (2004). Pankreatitis: Von der chronischen Entzündung zum Karzinom. *Dtsch Med Wochenschr* 129 Suppl 2, S94-95.
- Kereszturi, E., Kiraly, O., and Sahin-Toth, M. (2009). Minigene analysis of intronic variants in common SPINK1 haplotypes associated with chronic pancreatitis. *Gut* 58, 545-549.
- Kiraly, O., Wartmann, T., and Sahin-Toth, M. (2007). Missense mutations in pancreatic secretory trypsin inhibitor (SPINK1) cause intracellular retention and degradation. *Gut* 56, 1433-1438.
- Kirk, G.R., White, J.S., McKie, L., Stevenson, M., Young, I., Clements, W.D., and Rowlands, B.J. (2006). Combined antioxidant therapy reduces pain and improves quality of life in chronic pancreatitis. *J Gastrointest Surg* 10, 499-503.
- Kirkman, H.N., and Gaetani, G.F. (1984). Catalase: a tetrameric enzyme with four tightly bound molecules of NADPH. *Proc Natl Acad Sci U S A* 81, 4343-4347.
- Kittur, S.D., Hoppener, J.W., Antonarakis, S.E., Daniels, J.D., Meyers, D.A., Maestri, N.E., Jansen, M., Korneluk, R.G., Nelkin, B.D., and Kazazian, H.H., Jr. (1985). Linkage map of the short arm of human chromosome 11: location of the genes for catalase, calcitonin, and insulin-like growth factor II. *Proc Natl Acad Sci U S A* 82, 5064-5067.
- Klöppel, G., Detlefsen, S., and Feyerabend, B. (2004). Fibrosis of the pancreas: the initial tissue damage and the resulting pattern. *Virchows Arch* 445, 1-8.
- Klöppel, G., and Maillet, B. (1991). Chronic pancreatitis: evolution of the disease. *Hepatogastroenterology* 38, 408-412.

- Kume, K., Masamune, A., Ariga, H., and Shimosegawa, T. (2015). Alcohol Consumption and the Risk for Developing Pancreatitis: A Case-Control Study in Japan. *Pancreas* 44, 53-58.
- Kuwata, K., Hirota, M., Shimizu, H., Nakae, M., Nishihara, S., Takimoto, A., Mitsushima, K., Kikuchi, N., Endo, K., Inoue, M., *et al.* (2002). Functional analysis of recombinant pancreatic secretory trypsin inhibitor protein with amino-acid substitution. *J Gastroenterol* 37, 928-934.
- Lankisch, P.G., Assmus, C., Maisonneuve, P., and Lowenfels, A.B. (2002). Epidemiology of pancreatic diseases in Luneburg County. A study in a defined german population. *Pancreatology* 2, 469-477.
- Lankisch, P.G., Breuer, N., Bruns, A., Weber-Dany, B., Lowenfels, A.B., and Maisonneuve, P. (2009). Natural history of acute pancreatitis: a long-term population-based study. *Am J Gastroenterol* 104, 2797-2805; quiz 2806.
- LaRusch, J., Lozano-Leon, A., Stello, K., Moore, A., Muddana, V., O'Connell, M., Diergaarde, B., Yadav, D., and Whitcomb, D.C. (2015). The Common Chymotrypsinogen C (CTRC) Variant G60G (C.180T) Increases Risk of Chronic Pancreatitis But Not Recurrent Acute Pancreatitis in a North American Population. *Clin Transl Gastroenterol* 6, e68.
- Laskowski, M., and Wu, F.C. (1953). Temporary inhibition of trypsin. *J Biol Chem* 204, 797-805.
- Le Bodic, L., Bignon, J.D., Raguene, O., Mercier, B., Georgelin, T., Schnee, M., Soulard, F., Gagne, K., Bonneville, F., Muller, J.Y., *et al.* (1996a). The hereditary pancreatitis gene maps to long arm of chromosome 7. *Hum Mol Genet* 5, 549-554.
- Le Bodic, L., Schnee, M., Georgelin, T., Soulard, F., Ferec, C., Bignon, J.D., and Sagniez, M. (1996b). An exceptional genealogy for hereditary chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 41, 1504-1510.
- Lee, A.T., Xu, Z., Pothula, S.P., Patel, M.B., Pirola, R.C., Wilson, J.S., and Apte, M.V. (2015). Alcohol and cigarette smoke components activate human pancreatic stellate cells: implications for the progression of chronic pancreatitis. *Alcohol Clin Exp Res* 39, 2123-2133.
- Lerch, M.M., Hoppe-Seyler, P., and Gerok, W. (1994). Origin and development of exocrine pancreatic insufficiency in experimental renal failure. *Gut* 35, 401-407.
- Levy, P., Barthet, M., Mollard, B.R., Amouretti, M., Marion-Audibert, A.M., and Dyard, F. (2006). Estimation of the prevalence and incidence of chronic pancreatitis and its complications. *Gastroenterol Clin Biol* 30, 838-844.
- Levy, P., Mathurin, P., Roqueplo, A., Rueff, B., and Bernades, P. (1995). A multidimensional case-control study of dietary, alcohol, and tobacco habits in alcoholic men with chronic pancreatitis. *Pancreas* 10, 231-238.
- Li, J.J., Oberley, L.W., St Clair, D.K., Ridnour, L.A., and Oberley, T.D. (1995a). Phenotypic changes induced in human breast cancer cells by overexpression of manganese-containing superoxide dismutase. *Oncogene* 10, 1989-2000.

- Li, Y., Huang, T.T., Carlson, E.J., Melov, S., Ursell, P.C., Olson, J.L., Noble, L.J., Yoshimura, M.P., Berger, C., Chan, P.H., *et al.* (1995b). Dilated cardiomyopathy and neonatal lethality in mutant mice lacking manganese superoxide dismutase. *Nat Genet* 11, 376-381.
- Lieber, C.S. (1997). Cytochrome P-4502E1: its physiological and pathological role. *Physiol Rev* 77, 517-544.
- Lieber, C.S., and DeCarli, L.M. (1972). The role of the hepatic microsomal ethanol oxidizing system (MEOS) for ethanol metabolism in vivo. *J Pharmacol Exp Ther* 181, 279-287.
- Lin, H.H., Chang, H.Y., Chiang, Y.T., Wu, M.S., Lin, J.T., and Liao, W.C. (2014). Smoking, drinking, and pancreatitis: a population-based cohort study in Taiwan. *Pancreas* 43, 1117-1122.
- Lin, Y., Tamakoshi, A., Hayakawa, T., Ogawa, M., and Ohno, Y. (2000a). Cigarette smoking as a risk factor for chronic pancreatitis: a case-control study in Japan. Research Committee on Intractable Pancreatic Diseases. *Pancreas* 21, 109-114.
- Lin, Y., Tamakoshi, A., Matsuno, S., Takeda, K., Hayakawa, T., Kitagawa, M., Naruse, S., Kawamura, T., Wakai, K., Aoki, R., *et al.* (2000b). Nationwide epidemiological survey of chronic pancreatitis in Japan. *J Gastroenterol* 35, 136-141.
- Liu, K., Liu, X., Wang, M., Wang, X., Kang, H., Lin, S., Yang, P., Dai, C., Xu, P., Li, S., *et al.* (2016). Two common functional catalase gene polymorphisms (rs1001179 and rs794316) and cancer susceptibility: evidence from 14,942 cancer cases and 43,285 controls. *Oncotarget* 7, 62954-62965.
- Lowenfels, A.B., Maisonneuve, P., Cavallini, G., Ammann, R.W., Lankisch, P.G., Andersen, J.R., DiMagno, E.P., Andren-Sandberg, A., Domellof, L., Di Francesco, V., *et al.* (1994). Prognosis of chronic pancreatitis: an international multicenter study. International Pancreatitis Study Group. *Am J Gastroenterol* 89, 1467-1471.
- Lowenfels, A.B., Maisonneuve, P., Grover, H., Gerber, E., Korsten, M.A., Antunes, M.T., Marques, A., and Pitchumoni, C.S. (1999). Racial factors and the risk of chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 94, 790-794.
- Lowenfels, A.B., Zwemer, F.L., Jhangiani, S., and Pitchumoni, C.S. (1987). Pancreatitis in a native American Indian population. *Pancreas* 2, 694-697.
- Lowenstein, C.J., Dinerman, J.L., and Snyder, S.H. (1994). Nitric oxide: a physiologic messenger. *Ann Intern Med* 120, 227-237.
- Luaces-Regueira, M., Iglesias-Garcia, J., Lindkvist, B., Castineira-Alvarino, M., Nieto-Garcia, L., Larino-Noia, J., and Dominguez-Munoz, J.E. (2014). Smoking as a risk factor for complications in chronic pancreatitis. *Pancreas* 43, 275-280.
- Machicado, J.D., and Yadav, D. (2017). Epidemiology of Recurrent Acute and Chronic Pancreatitis: Similarities and Differences. *Dig Dis Sci* 62, 1683-1691.

- Maisonneuve, P., Frulloni, L., Müllhaupt, B., Faitini, K., Cavallini, G., Lowenfels, A.B., and Ammann, R.W. (2006). Impact of smoking on patients with idiopathic chronic pancreatitis. *Pancreas* 33, 163-168.
- Maisonneuve, P., Lowenfels, A.B., Müllhaupt, B., Cavallini, G., Lankisch, P.G., Andersen, J.R., Dimagno, E.P., Andren-Sandberg, A., Domellof, L., Frulloni, L., *et al.* (2005). Cigarette smoking accelerates progression of alcoholic chronic pancreatitis. *Gut* 54, 510-514.
- Mak, J.C., Leung, H.C., Ho, S.P., Ko, F.W., Cheung, A.H., Ip, M.S., and Chan-Yeung, M.M. (2006). Polymorphisms in manganese superoxide dismutase and catalase genes: functional study in Hong Kong Chinese asthma patients. *Clin Exp Allergy* 36, 440-447.
- Manna, S.K., Zhang, H.J., Yan, T., Oberley, L.W., and Aggarwal, B.B. (1998). Overexpression of manganese superoxide dismutase suppresses tumor necrosis factor-induced apoptosis and activation of nuclear transcription factor-kappaB and activated protein-1. *J Biol Chem* 273, 13245-13254.
- Mao, C., Qiu, L.X., Zhan, P., Xue, K., Ding, H., Du, F.B., Li, J., and Chen, Q. (2010). MnSOD Val16Ala polymorphism and prostate cancer susceptibility: a meta-analysis involving 8,962 subjects. *J Cancer Res Clin Oncol* 136, 975-979.
- Marks, W.H., and Ohlsson, K. (1982). Isolation and partial characterization of the pancreatic secretory trypsin inhibitor in the rat. *Biochim Biophys Acta* 717, 91-97.
- Masamune, A., Kikuta, K., Satoh, M., Satoh, A., and Shimosegawa, T. (2002). Alcohol activates activator protein-1 and mitogen-activated protein kinases in rat pancreatic stellate cells. *J Pharmacol Exp Ther* 302, 36-42.
- Mathew, P., Wyllie, R., Van Lente, F., Steffen, R.M., and Kay, M.H. (1996). Antioxidants in hereditary pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 91, 1558-1562.
- McCord, J.M., and Fridovich, I. (1969). Superoxide dismutase. An enzymic function for erythrocyte hemoglobin. *J Biol Chem* 244, 6049-6055.
- McMillan, D.E., and Geevarghese, P.J. (1979). Dietary cyanide and tropical malnutrition diabetes. *Diabetes Care* 2, 202-208.
- Melov, S., Schneider, J.A., Day, B.J., Hinerfeld, D., Coskun, P., Mirra, S.S., Crapo, J.D., and Wallace, D.C. (1998). A novel neurological phenotype in mice lacking mitochondrial manganese superoxide dismutase. *Nat Genet* 18, 159-163.
- Miller, A.F. (2012). Superoxide dismutases: ancient enzymes and new insights. *FEBS Lett* 586, 585-595.
- Mithofer, K., Fernandez-del Castillo, C., Frick, T.W., Lewandrowski, K.B., Rattner, D.W., and Warshaw, A.L. (1995). Acute hypercalcemia causes acute pancreatitis and ectopic trypsinogen activation in the rat. *Gastroenterology* 109, 239-246.
- Mohan, V., Premalatha, G., and Pitchumoni, C.S. (2003). Tropical chronic pancreatitis: an update. *J Clin Gastroenterol* 36, 337-346.

- Mok, D.W., and Blumgart, L.H. (1984). Erythema ab igne in chronic pancreatic pain: a diagnostic sign. *J R Soc Med* 77, 299-301.
- Morris-Stiff, G.J., Bowrey, D.J., Oleesky, D., Davies, M., Clark, G.W., and Puntis, M.C. (1999). The antioxidant profiles of patients with recurrent acute and chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 94, 2135-2140.
- Mössner, J.K., V. (2010). Gastroenterologie: Klinik, Diagnostik und konservative Therapie der chronischen Pankreatitis. In *Gastroenterologie: Das komplette Referenzwerk für Klinik und Praxis*, Riemann, J F; Fischbach, W; Galle, P R; Mössner, J (Stuttgart: Thieme), pp. 1844-1858.
- Murugaian, E.E., Premkumar, R.M., Radhakrishnan, L., and Vallath, B. (2008). Novel mutations in the calcium sensing receptor gene in tropical chronic pancreatitis in India. *Scand J Gastroenterol* 43, 117-121.
- Na, H.K., and Lee, J.Y. (2017). Molecular Basis of Alcohol-Related Gastric and Colon Cancer. *Int J Mol Sci* 18.
- Nahon, P., Sutton, A., Rufat, P., Ziol, M., Akouche, H., Laguillier, C., Charnaux, N., Ganne-Carrie, N., Grando-Lemaire, V., N'Kontchou, G., *et al.* (2009). Myeloperoxidase and superoxide dismutase 2 polymorphisms comodulate the risk of hepatocellular carcinoma and death in alcoholic cirrhosis. *Hepatology* 50, 1484-1493.
- Nemoda, Z., and Sahin-Toth, M. (2006). Chymotrypsin C (caldecrin) stimulates autoactivation of human cationic trypsinogen. *J Biol Chem* 281, 11879-11886.
- Nordberg, J., and Arner, E.S. (2001). Reactive oxygen species, antioxidants, and the mammalian thioredoxin system. *Free Radic Biol Med* 31, 1287-1312.
- Norton, I.D., Apte, M.V., Haber, P.S., McCaughan, G.W., Pirola, R.C., and Wilson, J.S. (1998). Cytochrome P4502E1 is present in rat pancreas and is induced by chronic ethanol administration. *Gut* 42, 426-430.
- Online Mendelian Inheritance in Man, O.J.H.U., Baltimore, MD. MIM Number: 276000: 03/29/2016 Online: <http://www.omim.org/entry/276000>. Stand: 31.1.2018.
- Opuwari, C.S., and Henkel, R.R. (2016). An Update on Oxidative Damage to Spermatozoa and Oocytes. *Biomed Res Int* 2016, 9540142.
- Otsuki, M. (2003). Chronic pancreatitis in Japan: epidemiology, prognosis, diagnostic criteria, and future problems. *J Gastroenterol* 38, 315-326.
- Pandol, S.J., Lugea, A., Mareninova, O.A., Smoot, D., Gorelick, F.S., Gukovskaya, A.S., and Gukovsky, I. (2011). Investigating the pathobiology of alcoholic pancreatitis. *Alcohol Clin Exp Res* 35, 830-837.
- Pandol, S.J., Periskic, S., Gukovsky, I., Zaninovic, V., Jung, Y., Zong, Y., Solomon, T.E., Gukovskaya, A.S., and Tsukamoto, H. (1999). Ethanol diet increases the sensitivity of rats to pancreatitis induced by cholecystokinin octapeptide. *Gastroenterology* 117, 706-716.

- Peng, C., Wang, X., Chen, J., Jiao, R., Wang, L., Li, Y.M., Zuo, Y., Liu, Y., Lei, L., Ma, K.Y., *et al.* (2014). Biology of ageing and role of dietary antioxidants. *Biomed Res Int* 2014, 831841.
- Perkins, P.S., Rutherford, R.E., and Pandol, S.J. (1995). Effect of chronic ethanol feeding on digestive enzyme synthesis and mRNA content in rat pancreas. *Pancreas* 10, 14-21.
- Petrone, M.C., Arcidiacono, P.G., Perri, F., Carrara, S., Boemo, C., and Testoni, P.A. (2010). Chronic pancreatitis-like changes detected by endoscopic ultrasound in subjects without signs of pancreatic disease: do these indicate age-related changes, effects of xenobiotics, or early chronic pancreatitis? *Pancreatol* 10, 597-602.
- Pfützer, R.H., Barmada, M.M., Brunskill, A.P., Finch, R., Hart, P.S., Neoptolemos, J., Furey, W.F., and Whitcomb, D.C. (2000). SPINK1/PSTI polymorphisms act as disease modifiers in familial and idiopathic chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 119, 615-623.
- Pfützer, R.H., and Whitcomb, D.C. (1999). Trypsinogen mutations in chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 117, 1507-1508.
- Pitchumoni, C.S., Arguello, P., Agarwal, N., and Yoo, J. (1996). Acute pancreatitis in chronic renal failure. *Am J Gastroenterol* 91, 2477-2482.
- Pitkäranta, P., Kivisaari, L., Nordling, S., Nuutinen, P., and Schroder, T. (1991). Vascular changes of pancreatic ducts and vessels in acute necrotizing, and in chronic pancreatitis in humans. *Int J Pancreatol* 8, 13-22.
- Pociot, F., Lorenzen, T., and Nerup, J. (1993). A manganese superoxide dismutase (SOD2) gene polymorphism in insulin-dependent diabetes mellitus. *Dis Markers* 11, 267-274.
- Putnam, C.D., Arvai, A.S., Bourne, Y., and Tainer, J.A. (2000). Active and inhibited human catalase structures: ligand and NADPH binding and catalytic mechanism. *J Mol Biol* 296, 295-309.
- Qiu, L.X., Yao, L., Mao, C., Chen, B., Zhan, P., Yuan, H., Xue, K., Zhang, J., and Hu, X.C. (2010). Lack of association between MnSOD Val16Ala polymorphism and breast cancer risk: a meta-analysis involving 58,448 subjects. *Breast Cancer Res Treat* 123, 543-547.
- Quan, F., Korneluk, R.G., Tropak, M.B., and Gravel, R.A. (1986). Isolation and characterization of the human catalase gene. *Nucleic Acids Res* 14, 5321-5335.
- Rau, B., Poch, B., Gansauge, F., Bauer, A., Nüssler, A.K., Nevalainen, T., Schoenberg, M.H., and Beger, H.G. (2000). Pathophysiologic role of oxygen free radicals in acute pancreatitis: initiating event or mediator of tissue damage? *Ann Surg* 231, 352-360.
- Rebours, V., Vullierme, M.P., Hentic, O., Maire, F., Hammel, P., Ruszniewski, P., and Levy, P. (2012). Smoking and the course of recurrent acute and chronic alcoholic pancreatitis: a dose-dependent relationship. *Pancreas* 41, 1219-1224.
- Reid, T.J., 3rd, Murthy, M.R., Sicignano, A., Tanaka, N., Musick, W.D., and Rossmann, M.G. (1981). Structure and heme environment of beef liver catalase at 2.5 Å resolution. *Proc Natl Acad Sci U S A* 78, 4767-4771.

- Rinderknecht, H. (1986). Activation of pancreatic zymogens. Normal activation, premature intrapancreatic activation, protective mechanisms against inappropriate activation. *Dig Dis Sci* 31, 314-321.
- Riordan, J.R., Rommens, J.M., Kerem, B., Alon, N., Rozmahel, R., Grzelczak, Z., Zielenski, J., Lok, S., Plavsic, N., Chou, J.L., *et al.* (1989). Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 245, 1066-1073.
- Rizzo, R.J., Szucs, R.A., and Turner, M.A. (1995). Congenital abnormalities of the pancreas and biliary tree in adults. *Radiographics* 15, 49-68; quiz 147-148.
- Rodriguez Rubio, J., Perez Suarez, A., Fernandez Martinez, M.A., Garcia Pravia, C., and Martinez Rodriguez, E. (1993). [Effect of catalase on acute experimental pancreatitis in rats]. *Rev Esp Enferm Dig* 83, 101-107.
- Rogers, R.J., Monnier, J.M., and Nick, H.S. (2001). Tumor necrosis factor-alpha selectively induces MnSOD expression via mitochondria-to-nucleus signaling, whereas interleukin-1beta utilizes an alternative pathway. *J Biol Chem* 276, 20419-20427.
- Rosenblum, J.S., Gilula, N.B., and Lerner, R.A. (1996). On signal sequence polymorphisms and diseases of distribution. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93, 4471-4473.
- Rosendahl, J., Landt, O., Bernadova, J., Kovacs, P., Teich, N., Bödeker, H., Keim, V., Ruffert, C., Mössner, J., Kage, A., *et al.* (2013). CFTR, SPINK1, CTRC and PRSS1 variants in chronic pancreatitis: is the role of mutated CFTR overestimated? *Gut* 62, 582-592.
- Rosendahl, J., Witt, H., Szmola, R., Bhatia, E., Ozsvari, B., Landt, O., Schulz, H.U., Gress, T.M., Pfützer, R., Löhr, M., *et al.* (2008). Chymotrypsin C (CTRC) variants that diminish activity or secretion are associated with chronic pancreatitis. *Nat Genet* 40, 78-82.
- Rossi, L., Pfützer, R.H., Parvin, S., Ali, L., Sattar, S., Kahn, A.K., Gyr, N., and Whitcomb, D.C. (2001). SPINK1/PSTI mutations are associated with tropical pancreatitis in Bangladesh. A preliminary report. *Pancreatology* 1, 242-245.
- Roy, N., Dasgupta, D., Mukhopadhyay, I., Chatterjee, A., Das, K., Bhowmik, P., Das, S., Basu, P., Santra, A.K., Datta, S., *et al.* (2016). Genetic Association and Gene-Gene Interaction Reveal Genetic Variations in ADH1B, GSTM1 and MnSOD Independently Confer Risk to Alcoholic Liver Diseases in India. *PLoS One* 11, e0149843.
- Rustagi, T., and Njei, B. (2015). Antioxidant therapy for pain reduction in patients with chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Pancreas* 44, 812-818.
- Sahin-Toth, M. (2000). Human cationic trypsinogen. Role of Asn-21 in zymogen activation and implications in hereditary pancreatitis. *J Biol Chem* 275, 22750-22755.
- Sahin-Toth, M., and Toth, M. (2000). Gain-of-function mutations associated with hereditary pancreatitis enhance autoactivation of human cationic trypsinogen. *Biochem Biophys Res Commun* 278, 286-289.

- Sandoval, J., Pereda, J., Perez, S., Finamor, I., Vallet-Sanchez, A., Rodriguez, J.L., Franco, L., Sastre, J., and Lopez-Rodas, G. (2016). Epigenetic Regulation of Early- and Late-Response Genes in Acute Pancreatitis. *J Immunol* 197, 4137-4150.
- Sarles, H. (1986). Etiopathogenesis and definition of chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 31, 91S-107S.
- Sarles, H., Bernard, J.P., and Gullo, L. (1990). Pathogenesis of chronic pancreatitis. *Gut* 31, 629-632.
- Schieber, M., and Chandel, N.S. (2014). ROS function in redox signaling and oxidative stress. *Curr Biol* 24, R453-462.
- Schneider, A., Larusch, J., Sun, X., Aloe, A., Lamb, J., Hawes, R., Cotton, P., Brand, R.E., Anderson, M.A., Money, M.E., *et al.* (2011). Combined bicarbonate conductance-impairing variants in CFTR and SPINK1 variants are associated with chronic pancreatitis in patients without cystic fibrosis. *Gastroenterology* 140, 162-171.
- Schneider, A., and Löhr, J.M. (2009). [Autoimmune pancreatitis]. *Internist (Berl)* 50, 318-330.
- Schneider, A., Löhr, J.M., and Singer, M.V. (2007). The M-ANNHEIM classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on a review of previous classifications of the disease. *J Gastroenterol* 42, 101-119.
- Schneider, A., Suman, A., Rossi, L., Barmada, M.M., Beglinger, C., Parvin, S., Sattar, S., Ali, L., Khan, A.K., Gyr, N., *et al.* (2002). SPINK1/PSTI mutations are associated with tropical pancreatitis and type II diabetes mellitus in Bangladesh. *Gastroenterology* 123, 1026-1030.
- Schneider, A., and Whitcomb, D.C. (2002). Hereditary pancreatitis: a model for inflammatory diseases of the pancreas. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 16, 347-363.
- Schoenberg, M.H., Birk, D., and Beger, H.G. (1995). Oxidative stress in acute and chronic pancreatitis. *Am J Clin Nutr* 62, 1306S-1314S.
- Scott, M.D., Meshnick, S.R., and Eaton, J.W. (1987). Superoxide dismutase-rich bacteria. Paradoxical increase in oxidant toxicity. *J Biol Chem* 262, 3640-3645.
- Scott, M.D., Meshnick, S.R., and Eaton, J.W. (1989). Superoxide dismutase amplifies organismal sensitivity to ionizing radiation. *J Biol Chem* 264, 2498-2501.
- Serafini, M., and Del Rio, D. (2004). Understanding the association between dietary antioxidants, redox status and disease: is the Total Antioxidant Capacity the right tool? *Redox Rep* 9, 145-152.
- Shaper, A.G. (1960). Chronic pancreatic disease and protein malnutrition. *Lancet* 1, 1223-1224.
- Sharer, N., Schwarz, M., Malone, G., Howarth, A., Painter, J., Super, M., and Braganza, J. (1998). Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis. *N Engl J Med* 339, 645-652.

- Shimoda-Matsubayashi, S., Matsumine, H., Kobayashi, T., Nakagawa-Hattori, Y., Shimizu, Y., and Mizuno, Y. (1996). Structural dimorphism in the mitochondrial targeting sequence in the human manganese superoxide dismutase gene. A predictive evidence for conformational change to influence mitochondrial transport and a study of allelic association in Parkinson's disease. *Biochem Biophys Res Commun* 226, 561-565.
- Shimosegawa, T., Chari, S.T., Frulloni, L., Kamisawa, T., Kawa, S., Mino-Kenudson, M., Kim, M.H., Klöppel, G., Lerch, M.M., Löhr, M., *et al.* (2011). International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas* 40, 352-358.
- Shwachman, H., Lebenthal, E., and Khaw, K.T. (1975). Recurrent acute pancreatitis in patients with cystic fibrosis with normal pancreatic enzymes. *Pediatrics* 55, 86-95.
- Silva, S.N., Cabral, M.N., Bezerra de Castro, G., Pires, M., Azevedo, A.P., Manita, I., Pina, J.E., Rueff, J., and Gaspar, J. (2006). Breast cancer risk and polymorphisms in genes involved in metabolism of estrogens (CYP17, HSD17beta1, COMT and MnSOD): possible protective role of MnSOD gene polymorphism Val/Ala and Ala/Ala in women that never breast fed. *Oncol Rep* 16, 781-788.
- Sousa, V.C., Carmo, R.F., Vasconcelos, L.R., Aroucha, D.C., Pereira, L.M., Moura, P., and Cavalcanti, M.S. (2016). Association of Catalase and Glutathione Peroxidase 1 Polymorphisms with Chronic Hepatitis C Outcome. *Ann Hum Genet* 80, 145-153.
- Stafford, N. (2014). Too many Germans are addicted to alcohol or tobacco, says report. *BMJ* 348, g2992.
- Steer, M.L., Waxman, I., and Freedman, S. (1995). Chronic pancreatitis. *N Engl J Med* 332, 1482-1490.
- Stevens, T., Conwell, D.L., and Zuccaro, G. (2004). Pathogenesis of chronic pancreatitis: an evidence-based review of past theories and recent developments. *Am J Gastroenterol* 99, 2256-2270.
- Stewart, S.F., Leathart, J.B., Chen, Y., Daly, A.K., Rolla, R., Vay, D., Mottaran, E., Vidali, M., Albano, E., and Day, C.P. (2002). Valine-alanine manganese superoxide dismutase polymorphism is not associated with alcohol-induced oxidative stress or liver fibrosis. *Hepatology* 36, 1355-1360.
- Stoecklacher, J., Ingles, S.A., Park, D.J., Zhang, W., and Lenz, H.J. (2002). The -9Ala/-9Val polymorphism in the mitochondrial targeting sequence of the manganese superoxide dismutase gene (MnSOD) is associated with age among Hispanics with colorectal carcinoma. *Oncol Rep* 9, 235-238.
- Sutton, A., Khoury, H., Prip-Buus, C., Capanec, C., Pessayre, D., and Degoul, F. (2003). The Ala16Val genetic dimorphism modulates the import of human manganese superoxide dismutase into rat liver mitochondria. *Pharmacogenetics* 13, 145-157.

- Szmola, R., and Sahin-Toth, M. (2007). Chymotrypsin C (caldecrin) promotes degradation of human cationic trypsin: identity with Rinderknecht's enzyme Y. *Proc Natl Acad Sci U S A* *104*, 11227-11232.
- Szucs, A., Marjai, T., Szentesi, A., Farkas, N., Parniczky, A., Nagy, G., Kui, B., Takacs, T., Czako, L., Szepes, Z., *et al.* (2017). Chronic pancreatitis: Multicentre prospective data collection and analysis by the Hungarian Pancreatic Study Group. *PLoS One* *12*, e0171420.
- Talamini, G., Bassi, C., Falconi, M., Frulloni, L., Di Francesco, V., Vaona, B., Bovo, P., Rigo, L., Castagnini, A., Angelini, G., *et al.* (1996). Cigarette smoking: an independent risk factor in alcoholic pancreatitis. *Pancreas* *12*, 131-137.
- Talamini, G., Bassi, C., Falconi, M., Sartori, N., Vaona, B., Bovo, P., Benini, L., Cavallini, G., Pederzoli, P., and Vantini, I. (2007). Smoking cessation at the clinical onset of chronic pancreatitis and risk of pancreatic calcifications. *Pancreas* *35*, 320-326.
- Teich, N., Mössner, J., and Keim, V. (1998). Mutations of the cationic trypsinogen in hereditary pancreatitis. *Hum Mutat* *12*, 39-43.
- Tolstrup, J.S., Kristiansen, L., Becker, U., and Gronbaek, M. (2009). Smoking and risk of acute and chronic pancreatitis among women and men: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* *169*, 603-609.
- Tseng, C.Y., Chang, J.F., Wang, J.S., Chang, Y.J., Gordon, M.K., and Chao, M.W. (2015). Protective Effects of N-Acetyl Cysteine against Diesel Exhaust Particles-Induced Intracellular ROS Generates Pro-Inflammatory Cytokines to Mediate the Vascular Permeability of Capillary-Like Endothelial Tubes. *PLoS One* *10*, e0131911.
- Turrens, J.F. (2003). Mitochondrial formation of reactive oxygen species. *J Physiol* *552*, 335-344.
- Urunuela, A., Sevillano, S., de la Mano, A.M., Manso, M.A., Orfao, A., and de Dios, I. (2002). Time-course of oxygen free radical production in acinar cells during acute pancreatitis induced by pancreatic duct obstruction. *Biochim Biophys Acta* *1588*, 159-164.
- Vainshtein, B.K., Melik-Adamyan, W.R., Barynin, V.V., Vagin, A.A., Grebenko, A.I., Borisov, V.V., Bartels, K.S., Fita, I., and Rossmann, M.G. (1986). Three-dimensional structure of catalase from *Penicillium vitale* at 2.0 Å resolution. *J Mol Biol* *188*, 49-61.
- Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M.T., Mazur, M., and Telser, J. (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* *39*, 44-84.
- van Geenen, E.J., Smits, M.M., Schreuder, T.C., van der Peet, D.L., Bloemena, E., and Mulder, C.J. (2011). Smoking is related to pancreatic fibrosis in humans. *Am J Gastroenterol* *106*, 1161-1166; quiz 1167.
- Van Landeghem, G.F., Tabatabaie, P., Beckman, G., Beckman, L., and Andersen, P.M. (1999). Manganese-containing superoxide dismutase signal sequence polymorphism associated with sporadic motor neuron disease. *Eur J Neurol* *6*, 639-644.

- Vendrell, J., Querol, E., and Aviles, F.X. (2000). Metalloprotease and their protein inhibitors. Structure, function and biomedical properties. *Biochim Biophys Acta* 1477, 284-298.
- Verlaan, M., Te Morsche, R.H., Roelofs, H.M., Laheij, R.J., Jansen, J.B., Peters, W.H., and Drenth, J.P. (2004). Genetic polymorphisms in alcohol-metabolizing enzymes and chronic pancreatitis. *Alcohol Alcohol* 39, 20-24.
- Vonlaufen, A., Wilson, J.S., Pirola, R.C., and Apte, M.V. (2007). Role of alcohol metabolism in chronic pancreatitis. *Alcohol Res Health* 30, 48-54.
- Wan, X.S., Devalaraja, M.N., and St Clair, D.K. (1994). Molecular structure and organization of the human manganese superoxide dismutase gene. *DNA Cell Biol* 13, 1127-1136.
- Wang, L.I., Miller, D.P., Sai, Y., Liu, G., Su, L., Wain, J.C., Lynch, T.J., and Christiani, D.C. (2001). Manganese superoxide dismutase alanine-to-valine polymorphism at codon 16 and lung cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 93, 1818-1821.
- Weisiger, R.A., and Fridovich, I. (1973). Mitochondrial superoxide simutase. Site of synthesis and intramitochondrial localization. *J Biol Chem* 248, 4793-4796.
- Whitcomb, D.C. (2004). Mechanisms of disease: Advances in understanding the mechanisms leading to chronic pancreatitis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 1, 46-52.
- Whitcomb, D.C. (2011). Genetics and alcohol: a lethal combination in pancreatic disease? *Alcohol Clin Exp Res* 35, 838-842.
- Whitcomb, D.C., and Ermentrout, G.B. (2004). A mathematical model of the pancreatic duct cell generating high bicarbonate concentrations in pancreatic juice. *Pancreas* 29, e30-40.
- Whitcomb, D.C., Gorry, M.C., Preston, R.A., Furey, W., Sossenheimer, M.J., Ulrich, C.D., Martin, S.P., Gates, L.K., Jr., Amann, S.T., Toskes, P.P., *et al.* (1996a). Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nat Genet* 14, 141-145.
- Whitcomb, D.C., Preston, R.A., Aston, C.E., Sossenheimer, M.J., Barua, P.S., Zhang, Y., Wong-Chong, A., White, G.J., Wood, P.G., Gates, L.K., Jr., *et al.* (1996b). A gene for hereditary pancreatitis maps to chromosome 7q35. *Gastroenterology* 110, 1975-1980.
- Witt, H., Beer, S., Rosendahl, J., Chen, J.M., Chandak, G.R., Masamune, A., Bence, M., Szmola, R., Oracz, G., Macek, M., Jr., *et al.* (2013). Variants in CPA1 are strongly associated with early onset chronic pancreatitis. *Nat Genet* 45, 1216-1220.
- Witt, H., Luck, W., and Becker, M. (1999). A signal peptide cleavage site mutation in the cationic trypsinogen gene is strongly associated with chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 117, 7-10.
- Witt, H., Luck, W., Becker, M., Böhmig, M., Kage, A., Truninger, K., Ammann, R.W., O'Reilly, D., Kingsnorth, A., Schulz, H.U., *et al.* (2001). Mutation in the SPINK1 trypsin inhibitor gene, alcohol use, and chronic pancreatitis. *Jama* 285, 2716-2717.

- Witt H, L.W., Hennies HC, Classen M, Kage A, Lass U, Landt O, Becker M. (2000). Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis. *Nat Genet* 25, 213-216.
- Witt, H., Sahin-Toth, M., Landt, O., Chen, J.M., Kahne, T., Drenth, J.P., Kukor, Z., Szepessy, E., Halangk, W., Dahm, S., *et al.* (2006). A degradation-sensitive anionic trypsinogen (PRSS2) variant protects against chronic pancreatitis. *Nat Genet* 38, 668-673.
- Witt H, S.P., Merch M M (2001). *Genetische Aspekte der chronischen Pankreatitis* (Stuttgart: Georg Thieme Verlag).
- Wittel, U.A., Pandey, K.K., Andrianifahanana, M., Johansson, S.L., Cullen, D.M., Akhter, M.P., Brand, R.E., Prokopczyk, B., and Batra, S.K. (2006). Chronic pancreatic inflammation induced by environmental tobacco smoke inhalation in rats. *Am J Gastroenterol* 101, 148-159.
- Wolff, S.P., and Dean, R.T. (1986). Fragmentation of proteins by free radicals and its effect on their susceptibility to enzymic hydrolysis. *Biochem J* 234, 399-403.
- Woodson, K., Tangrea, J.A., Lehman, T.A., Modali, R., Taylor, K.M., Snyder, K., Taylor, P.R., Virtamo, J., and Albanes, D. (2003). Manganese superoxide dismutase (MnSOD) polymorphism, alpha-tocopherol supplementation and prostate cancer risk in the alpha-tocopherol, beta-carotene cancer prevention study (Finland). *Cancer Causes Control* 14, 513-518.
- Yadav, D., Eigenbrodt, M.L., Briggs, M.J., Williams, D.K., and Wiseman, E.J. (2007). Pancreatitis: prevalence and risk factors among male veterans in a detoxification program. *Pancreas* 34, 390-398.
- Yadav, D., Hawes, R.H., Brand, R.E., Anderson, M.A., Money, M.E., Banks, P.A., Bishop, M.D., Baillie, J., Sherman, S., DiSario, J., *et al.* (2009). Alcohol consumption, cigarette smoking, and the risk of recurrent acute and chronic pancreatitis. *Arch Intern Med* 169, 1035-1045.
- Yadav, D., and Whitcomb, D.C. (2010). The role of alcohol and smoking in pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 7, 131-145.
- Yan, M.X., Li, Y.Q., Meng, M., Ren, H.B., and Kou, Y. (2006). Long-term high-fat diet induces pancreatic injuries via pancreatic microcirculatory disturbances and oxidative stress in rats with hyperlipidemia. *Biochem Biophys Res Commun* 347, 192-199.
- Ye, X., Lu, G., Huai, J., and Ding, J. (2015). Impact of smoking on the risk of pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 10, e0124075.
- Yen, S., Hsieh, C.C., and MacMahon, B. (1982). Consumption of alcohol and tobacco and other risk factors for pancreatitis. *Am J Epidemiol* 116, 407-414.
- Zamocky, M., and Koller, F. (1999). Understanding the structure and function of catalases: clues from molecular evolution and in vitro mutagenesis. *Prog Biophys Mol Biol* 72, 19-66.

Zejnilić, J., Akeć, N., Yilmaz, H., and Isbir, T. (2009). Association between manganese superoxide dismutase polymorphism and risk of lung cancer. *Cancer Genet Cytogenet* 189, 1-4.

Zhao, D., Xu, Y., Li, J., Fu, S., Xiao, F., Song, X., Xie, Z., Jiang, M., He, Y., Liu, C., *et al.* (2017). Association between F508 deletion in CFTR and chronic pancreatitis risk. *Dig Liver Dis.*

Zielenski, J., and Tsui, L.C. (1995). Cystic fibrosis: genotypic and phenotypic variations. *Annu Rev Genet* 29, 777-807.

Zuidema, P.J. (1959). Cirrhosis and disseminated calcification of the pancreas in patients with malnutrition. *Trop Geogr Med* 11, 70-74.

7. LEBENSLAUF

PERSONALIEN

Name und Vorname: Heike Unterschütz

Geburtsdatum: 18.06.1982

Geburtsort: Lahr

Familienstand: verheiratet; 1 Tochter 4 Jahre; 1 Sohn 2 Jahre

Vater: Reinhold Unterschütz

Mutter: Gabriele Unterschütz

SCHULISCHER WERDEGANG

1992– 2001 Allgemeinbildendes Gymnasium, Ettenheim

26.06.2001 Abitur

UNIVERSITÄRER WERDEGANG

WS2001/02 Beginn des Studiums Humanmedizin
An der Universität Heidelberg – Fakultät Mannheim

25.03.2004 Ärztliche Vorprüfung

21.11.2008 Ärztlichen Prüfung

BERUFLICHER WERDEGANG

01.2009 - 06.2009 Diakoniekrankenhaus, Mannheim, Chirurgische Klinik

07.2009 – 7.2012 Josefsklinik, Offenburg, Innere Medizin

Seit 08.2012 Praxiszentrum Friedrichstraße, Ettenheim, Allgemeinmedizin

14.02.2013 Zusatzbezeichnung Notfallmedizin

05.05.2014 Fachärztin für Allgemeinmedizin

8. DANKSAGUNG

Ich möchte mich bei meinem Doktorvater und Betreuer PD Dr. med. Roland Pfützer für die gute Zusammenarbeit und langjährige Unterstützung bedanken. Seine zahlreichen Anregungen und Tipps haben den Fortgang meiner Arbeit entscheidend beeinflusst.

Frau Prof. Weiß möchte ich für die unkomplizierte Zusammenarbeit bei der statistischen Auswertung und Beantwortung meiner unzähligen Fragen danken.

Des Weiteren möchte ich meiner Familie und meinen Freunden für deren Hilfe und Zuspruch danken. Ohne deren Aufmunterung hätte ich oftmals den Mut verloren.

Danken möchte ich insbesondere meinem Mann Patrick Unterschütz, ohne dessen anhaltende Unterstützung ich die Doktorarbeit vermutlich nie beendet hätte und meinen Kindern, die so manches Wochenende auf mich verzichten mussten.